

**Die Liquorelektrophorese
in der Neurologie**

**Ergebnisse für die praktische und theoretische
Liquorforschung unter Berücksichtigung
der Literatur bis 1964**

Peter Niethardt

1965

**Die Liquorelektrophorese
in der Neurologie**

**Ergebnisse für die praktische und theoretische
Liquorforschung unter Berücksichtigung
der Literatur bis 1964**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Niethardt
aus Berlin

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. E. FRICK
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. KOLLE
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juni 1965



DEM ANDENKEN VON
K.F.S C H E I D
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555204_0054

Einleitung	9
Historische Vorstellungen über den Liquorcerebrospinalis und Geschichte der medizinischen Liquordiagnostik	10
Liquordynamik. Physiologische Vorbemerkungen zur Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquor cerebrospinalis	11
Funktionen des Liquors und Herkunft der Liquoreiweisskörper	13
Liquoreiweisskörperforschung vor Einführung der Elektrophorese	15
Die Elektrophorese des Serums und die Anfänge der Liquorelektrophorese	16
Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Liquorelektrophorese. Methoden der Einengung, Fehlerquellen, Statistik	19
Normalwerte der Liquorelektrophorese. Das Profil des Liquorpherogramms im Vergleich zum Serumpherogramm	26
Lumbal-, Zisternal-, Ventrikel- und Subarachnoidalliquor	28
Weitere Differenzierung der Fraktionen. Hilfsmethoden	31
Die einzelnen Fraktionen im normalen und pathologischen Liquor	38
Vorfraktion (Präalbumin)	38
Albumin	43
Alpha-Globuline	46
Beta-Globuline	50
Tau-Fraktion (Beta _L -, Beta ₂ -Globulin)	59
Gamma-Globuline	61
Lipoproteine	76
Glykoproteine	78
Liquorsyndrome und Reaktionskonstellation des Liquorpherogrammes	80
Die nach der vermehrten Fraktion bezeichneten Pherogrammtypen	82
Das Mischpherogramm und die Kombinationsformen	83
Die proteino-zytologische Dissoziation	87
Die albumin-kolloidale Dissoziation	89
Die "maskierten" Liquorbefunde (R. M. SCHMIDT)	89

Die Liquorelektrophorese bei neurologischen Erkrankungen	91
Die Polyneuritis	93
Die eitrige Meningitis	95
Die tuberkulöse Meningitis	102
Chronische abakterielle Meningitiden unbekannter Genese	108
Die Leptospirenmeningitis	110
Der fortschreitende Hirnabszess	111
Die eitrige Enzephalitis	112
Parasitosen, Toxoplasmose, Trypanosomiasis und Mykosen mit Befall des Zentralnervensystems	113
Viruserkrankungen des Zentralnervensystems	115
Die Poliomyelitis	119
Die parainfektösen Enzephalomyelitiden	122
Die Neurolues	124
Panenzephalitis und Leukenzephalitis	132
WERNICKE-Enzephalitis und andere alkoholbedingte Hirnschäden	135
Die multiple Sklerose	135
Die diffuse Sklerose	146
Die systematischen Atrophien	147
Die Leukodystrophien	150
Die Syringomyelie	150
Die Hirnatrophie	151
Die Subarachnoidalblutung	155
Die zerebralen Gefäßerkrankungen	157
Die gedeckten Hirnverletzungen	159
Liquorveränderungen nach Elektroschock	162
Die zerebralen Anfallsleiden	162
Die Schizophrenien	165
Die endogenen depressiven und manischen Psychosen	167
Der "subnormale" Liquor	168
Der Stopliquor	169
Der zervikale Diskusprolaps	172
Der lumbale Diskusprolaps	172
Die Varikosis spinalis	173
Die Rückenmarkstumoren	174
Das spinale Meningeom	175
Das spinale Neurinom	175
Die metastatischen Rückenmarkstumoren	175
Die Hirntumoren	176
Die Hirnmetastasen	182
Der Hirnzysteninhalt	183

Die Liquorelektrophorese bei Allgemeinerkrankungen	183
Gleichzeitige Serum- und Liquorelektrophorese	187
Verlaufskontrolle mit der Liquorelektrophorese	189
Geschlechts- und Altersunterschiede; Liquorelektrophorese bei Kindern	190
Postmortale Veränderungen des Liquorpherogramms	192
Vergleich der Liquorelektrophorese mit dem Eiweissquotienten nach KAFKA	193
Vergleich der Liquorelektrophorese mit den Kolloidreaktionen	195
Ausblick und Zusammenfassung. Die Bedeutung der Liquorelektrophorese für die Klinik und die theoretische Liquorforschung	199

Im letzten Jahrzehnt häuften sich die Arbeiten und Mitteilungen über die Elektrophorese des Liquor cerebrospinalis, ja, das Schrifttum ist fast schon nicht mehr überschaubar.

Vor Einführung der Papierelektrophorese in die Liquordiagnostik wurden die kataphoretischen Verfahren zu Recht als noch zu kompliziert für die praktische Liquoruntersuchung angesehen (K.F. SCHEID 694 und Mitarb., DEMME 174, 175). Sie bereicherten aber schon unsere Kenntnisse der Pathophysiologie der Kolloidreaktionen und der Permeabilitätsverhältnisse der Liquorschranken.

Erst die Anwendung des Papiers als Trägermaterial eröffnete der Papierelektrophorese die Wege zu einer routinemässigen Untersuchungsmethode. Doch noch 1953 betont BAUER 40, dass "die Elektrophorese des Liquors noch kein Routineverfahren für die Klinik" sei. Für die Diagnose der komprimierenden Prozesse des Rückenmarks und für die Diagnostik der entzündlichen Prozesse im Cerebrospinalraum wurden an die Liquorelektrophorese Erwartungen geknüpft (BODECHTEL 81, ROSSE 653 u. Mitarb.). STEGER 784 warnt ausdrücklich vor "allzu hohen Erwartungen", zumal selbst der Serumelektrophorese in einem konkreten internen Krankheitsfall keine diagnostische Entscheidung zukomme (ebenso MUMMENTHALER 554 u. Mitarb., SCHEIFFARTH 708 u. Mitarb.). Von anderer Seite wurde die Liquorelektrophorese als wertvolle Hilfe für die Differentialdiagnose bezeichnet (HANZAL 339 u. Mitarb., KNAPP 431). DELANK 166 hob 1956 hervor, dass elektrophoretische Liquoruntersuchungen "nur bei einer funktionell-genetischen Betrachtungsweise (V. KAFKA)" diagnostisch verwertbar seien; er warnt vor einer Überbewertung, die die neue Methode nur in Misskredit brächte. Nach MACHETANZ 509 u. Mitarb. entgeht man einer solchen Überbewertung des Liquorpherogramms am ehesten "wenn man es im Zusammenhang mit den übrigen Liquorbefunden sieht, das klinische Gesamtbild genügend berücksichtigt und sich in jedem Einzelfall die pathophysiologischen Vorgänge vergegenwärtigt". So beurteilten die meisten Untersucher der Liquorelektrophorese ihre diagnostische Bedeutung zurückhaltend (R. M. SCHMIDT 721: "kein Diagnoseautomat"). Dass der Liquorelektrophorese neben der theoretischen auch eine praktische Bedeutung zukommen werde, kündigt KAFKA 408 1955 in einer seiner letzten Veröffentlichungen an. So verlangt er für die Zukunft, dass -neben der chemischen Fraktionierung und einer Kolloidreaktion- die Elektrophorese des Liquors ausgeführt werden solle. Die Elektrophorese habe die Liquordiagnostik nicht in eine Krise geführt, sondern

sie davor bewahrt.

War der differentialdiagnostische Wert der Liquorelektrophorese bislang umstritten, weil der Einfügung in die klinischen Routinemethoden angeblich die Kompliziertheit der Methodik entgegenstand, so gewann die Liquorelektrophorese in den letzten Jahren an klinischer Bedeutung und wird immer mehr als wertvolle Bereicherung der Liquordiagnostik angesehen (FEUDELL 237 u. Mitarb.). Eine wirkliche Bereicherung unserer diagnostischen Möglichkeiten gibt aber nur die Auswertung eines möglichst grossen Untersuchungsmaterials der grossen Kliniken und Institute. Da aber die Liquorentnahme als eingreifende ärztliche Handlung einer strengen Indikation unterliegt und die Zahl der Liquores selbst einer grösseren Klinik begrenzt ist, sollte die Elektrophorese bei der Liquoruntersuchung routinemässig ausgeführt werden (HABECK 328, H.-J. WEISE 851).

Jetzt, da sich die Wogen der anfänglichen Überbewertung und der baldigen Ernüchterung (ob der Schwierigkeiten mit der Methodik) geglättet haben, ist die Zeit gekommen, die mit der Liquorelektrophorese gewonnenen Ergebnisse der Literatur zu sichten und miteinander zu vergleichen. Es sind auch gerade 20 Jahre vergangen, seitdem in unserer Klinik die erste Arbeit über die Anwendung der Liquorelektrophorese bei neurologischen Erkrankungen erschienen ist (K.F. SCHEID 694-698 u. Mitarb.). Nach Vorbemerkungen über die Liquorforschung und die Proteinforschung seit der Einführung der Elektrophorese werden wir auf die Liquorelektrophorese und ihre Veränderungen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen eingehen und in einem zweiten Hauptteil über die Liquorperogramme bei den einzelnen neurologischen Erkrankungen berichten.

Abschliessend werden noch einige Bemerkungen zur Bedeutung der Elektrophorese für die theoretische Liquorforschung folgen.

Historische Vorstellungen über den Liquor und Geschichte der medizinischen Liquordiagnostik

Über die teilweise grotesken historischen Vorstellungen über die Cerebrospinalflüssigkeit hat 1954 BING 75 berichtet.

Die ersten wissenschaftlichen Beschreibungen des Liquorsystems stammen von CUTOGNO (1748), HALLER (1766), MAGENDIE 514 (1842) und KEY 425 u. Mitarb. (1876).

An die ersten Lumbalpunktionen am Menschen wagten sich CORNING (1885), zur Herabsetzung der Sensibilität an den Beinen mit Injektionen einer Cocainlösung, und W. ESSERWYNTER (1889), zur Entlastung bei Meningitis tuberculosa Kranken.

Ebenfalls zu therapeutischem Zweck nahm QUINCKE seine ersten Ventrikel- und Lumbalpunktionen vor; er wollte Kinder mit Hydrocephalus behandeln und heilen. 1872 hat QUINCKE die Liquorentnahme aus dem Rückenmarkskanal im Tierversuch erprobt, 1891 berichtete er über die therapeutischen Punktionen auf dem X. Kongress der Gesellschaft für innere Medizin in Wiesbaden (KOLLE 446). In einer zweiten Mitteilung erwägt QUINCKE 629, "die Lumbalpunktionen unter Umständen zum Zwecke der Diagnose vorzunehmen". Er berichtet auch über das vereinzelte Vorkommen von "Lymphkörpern" im Liquor.

LICHTHEIM (1893) erkannte die diagnostische Bedeutung der Lumbalpunktion, die QUINCKE bereits geahnt hatte. Mit den Liquorzellveränderungen und deren klinischer Bedeutung befasste sich die französische Schule (WIDAL, SICARD und RAVAUT 859, 1901).

Die qualitativen Eiweissbestimmungen von NONNE, APELT und SCHUMM 566-569 (1907-1913), PANDY 578 (1910) und WEICHBRODT 845 (1916), die heute noch angewandt werden, bildeten einen weiteren Markstein der Liquorforschung. NISSL 564 und KAFKA 411-414 verdanken wir die ersten quantitativen Methoden; in Deutschland wird die Gesamteiweissbestimmung nach KAFKA heute noch am meisten benutzt.

Eine weitere empirische Methode, die Liquoreiweisskörperveränderungen anzeigt, entwickelte LANGE 470 1912 mit der Goldsolreaktion, der noch viele Kolloidreaktionen folgen sollten.

Nun erschienen die ersten medizinischen Dissertationen (W. MESTREZAT 540, 1911) über den Liquor cerebrospinalis, Handbuchartikel und Monographien (SICARD 762, FREMONT-SMITH 256; im deutschen Sprachgebiet vor allem von KAFKA 401, LÜTHY 507, DEMME 174, ROEDER 647 u. Mitarb., H. H. MEYER 542, SCHÖNENBERG 740).

Liquordynamik. Physiologische Vorbemerkungen über Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquor cerebrospinalis

Ort der Liquorentstehung ist in erster Linie der Plexus chorioideus, aus dem DANDY 159 und CUSHING 155 den Austritt von Liquor bei Hirnoperationen beobachten konnten. Diese Ansicht findet ihre Bestätigung in zahlreichen experimentellen Arbeiten (SCHALTENBRAND 689 u. Mitarb., WALTER 843, 844, WEIGELT 846). Nach LÜTHY 507 ist auch der Subarachnoidalraum unter mehr oder weniger physiologischen Bedingungen zur Liquorproduktion fähig. Isotopenbefunde haben den Stoffaustausch zwischen Hirn und Liquor im Bereich der gesamten Hirnoberfläche und der Meningen wahrscheinlich gemacht. SELVERSTONE 759 warnt aber vor einer Gleichsetzung des Stoffaustausches von Liquorsubstanzen mit der Produktion und Resorption des Liquors selbst.

Bei der Diskussion über den Mechanismus der Liquorproduktion haben sich die Vorstellungen in den letzten Jahren gewandelt. Wie in der Geschichte der Nierenphysiologie Filtrations- und Sekretionstheorie in einer beide umfassenden Anschauung aufgegangen sind, so stehen sich auch in der Liquorforschung Sekretions- (LUSCHKA 508) und Dialysetheorie (MESTREZAT 540) nicht mehr unversöhnlich gegenüber. Die relativ konstante Zusammensetzung des Liquor cerebros spinalis und die pharmakologische Beeinflussbarkeit der Liquorproduktion (SCHÖNENBERG 740) sprechen gegen alleinige Dialyse oder Ultrafiltration. Der elektronenmikroskopisch festgestellte Mitochondrienreichtum der Plexusependymzellen macht biologische Vorgänge, wie aktive Rückresorption und Sekretion wahrscheinlich. Nach BROMAN 104 erfährt ein Ultrafiltrat aus dem Blut der Plexusgefässe in den Plexusepithelien teilweise eine aktive Rückresorption, teilweise werden ihm dort durch Sekretion weitere Substanzen zugeführt. Der in den Ventrikeln gebildete Liquor strömt beim Menschen wahrscheinlich ausschliesslich durch die Foramina LUSCHKAe in die äusseren Liquorräume ab. Die Liquorströmung stellt man sich heute mehr passiv als aktiv vor (EICHHORN 212, 213 u. Mitarb., HASSIN 343-345). Die Liquorströmung ist weniger von dem Absonderungsdruck und dem Resorptionszog als von puls- und atemabhängigen Volumenänderungen des Gehirns abhängig. Diese Verschiebung relativ kleiner Liquormengen liegt in einer wesentlich anderen Grössenordnung als sie eine Liquorentnahme verursacht. Ausserdem wird von LÜTHY 507, SCHALTENBRAND 636, 683, SCHALTENBRAND 691 u. Mitarb. und SCHÖNENBERG 740 angenommen, dass es "in den cerebralen Subarachnoidalräumen stille Zonen in denen sich die Liquorerneuerung nur ganz allmählich vollzieht" gibt.

Hauptort der Resorption des Liquors ist der Subarachnoidalraum; der Liquorabfluss findet dort in erster Linie über die Meningealvenen, beim älteren Kind und beim Erwachsenen eventuell auch über die PACCHIONischen Granulation statt. Die perineuralen Spalten der Hirn- und Spinalnerven spielen dafür doch wohl nur eine untergeordnete Rolle (HOOVER 375 und COOPER).

Die Vorstellungen über die Liquorphysiologie sind deswegen noch so widersprüchlich, weil es noch nicht möglich ist, sich einen Einblick in die Produktions-, Strömungs- und Resorptionsvorgänge zu verschaffen, ohne durch den diagnostischen oder experimentellen Eingriff die zu erforschenden Vorgänge erheblich zu beeinflussen. So wollen wir auch nur andeuten, was unter den Schranken des Zentralnervensystems verstanden wird. Grundsätzlich besteht an biologischen Schranken eine unterschiedliche Verzögerung des Durchtritts von Stoffen. Nach ROEDER 647 und REHM nimmt der Stoffwechsel des Zentralnervensystems seinen Weg fast ausschliesslich über die Blut-Hirnschranke. Als ihr morphologisches Substrat werden nach LETTERER 487 die Basalmembran der Gehirnkapillaren und die sie umgebenden Astrocyten angesehen. Pathologische Veränderungen auf entzündlicher, degenerativer oder neoplasti-

scher Grundlage brauchen sich nicht in der Cerebrospinalflüssigkeit wiederzuspiegeln. Dadurch sind die wenig ertragreichen Liquorbefunde bei Virusencephaliden und ventrikel- und subarachnoidalraumfernen Hirntumoren zu erklären.

Allgemein wird neben der unumstrittenen Blut-Hirnschranke (QUADBECK 628 und HELMCHEN) noch eine Blut-Liquorschranke angenommen. Ihr anatomisches Substrat sind die Kapillaren und Endothelien des Plexus chorioideus, die Meningealkapillaren und -indirekt- auch die Hirnkapillaren (QUADBECK 628 und HELMCHEN). Dieser indirekte Weg über die Hirnkapillaren verbindet die Blut-Liquorschranke mit der Blut-Hirnschranke zu einem komplexen System. Die physiologischen Konzentrationen der anorganischen und organischen Liquorbestandteile und deren pharmakologische Beeinflussbarkeit sprechen für eine selektive Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke, die WALTER 843 mit dem Begriff der "physiologischen Permeabilität" im Sinne von HÖBER umrissen hat (LÜTHY 507, FRICK 259, DEMME 179, SCHÖNENBERG 740). Ihre rein statische Erklärung mit Hilfe des DONNAN-Gleichgewichtes erscheint heute unhaltbar (LÜTHY 507, FRICK 259, SCHÖNENBERG 740). Neuere Forschungen über den K^+ - und Mg^{++} -Gehalt des Liquors, sowie über die Verteilung anderer Ionen widersprechen der DONNAN-Regel. Unter pathologischen Bedingungen zeigt die Blut-Liquorschranke fast ausschliesslich Steigerungen ihrer Durchlässigkeit; diese erhöhte Permeabilität bewirkt ausser einer quantitativen auch eine qualitative Änderung der Liquorzusammensetzung. Darüber wird uns die Liqueurelektrophorese Aufschluss geben.

Nur am Rande erwähnt werden soll die sog. Liquor-Hirnschranke. Ihre Existenz ist allerdings umstritten. Für die Diffusion physiologischer und unphysiologischer Stoffe vom Liquor in das Hirngewebe haben EICHHORN 212, 214 u. Mitarb. den Ausdruck "Liquor-Hirnpassage" vorgeschlagen.

Funktionen des Liquor und Herkunft der Liqueureiweisskörper

Über die Funktion des Liquors sind die Ansichten geteilt. Am wenigsten bezweifelt wird die hydromechanische Schutzwirkung (MAGENDIE, 1842), die mit einem Wasserkissen verglichen wird. Eine weitere Aufgabe besteht in der Aufrechterhaltung eines konstanten Volumens und Druckes im Schädelraum; Druckschwankungen nach oben oder unten führen zu ähnlich gravierenden klinischen Symptomen.

Sehr umstritten ist noch eine ernärende Funktion des Liquors; WALTER 843 zeigte, dass die Ernährung des Gehirns über die Blut-Hirnschranke erfolgt; Versuche mit radioaktivem Phosphor sollten zeigen, dass Teile des Zentralnervensystems über den Liquor ernährt werden (BAKAY 19,20). KAFKA 407, LÜTHY 507, BAUER 47, SCHÖNENBERG 740 und anderen erscheint die Auf-

gabe als Ernährungsflüssigkeit unwahrscheinlich. Die Austauschmöglichkeiten des Liquors mit den oberflächennahen Teilen des Gehirns sind zu begrenzt. Die Ansicht, dass Ausläufer des Subarachnoidalraumes die Gehirngefässe bis in die kleinsten Kapillaren umschliesse und dass der Liquor in den periganglionären Räumen die Nervenzellen umspüle, ist nach eingehenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen wieder verlassen worden. Heute nehmen LETTERER 487 und WOOLLAM 868 an, dass die VIRCHOW-ROBINSchen Räume die Hirngefässe nur eine kurze Strecke begleiten und vor Erreichen der Kapillaren blind endigen.

Damit ist auch KAFKAs 407 Hypothese, dass die Cerebrospinalflüssigkeit die Nervenzelle gleichsam als "Gewebsflüssigkeit" umspüle, ebenso BERING 67, 68, widerlegt. Auf Grund der überholten anatomischen Vorstellungen und aus dem Fehlen eines lymphatischen Systems des Gehirns sprachen LÜTHY 507 und SCHÖNENBERG 740 dem Liquor eine Ausscheidungsfunktion zu. Der relativ hohe Gehalt des Liquors an glykolytischen Fermenten (BAUER 51 u. Mitarb.) und an Glutamin liessen BAUER 47 vermuten, "dass der Liquor ... auch eine chemische Schutzeinrichtung zur Aufrechterhaltung der Homöostase des zentralnervösen Gewebes" darstelle. Darunter lässt sich auch eine immunologische Bedeutung des Liquors subsumieren, die ihr Antikörpervorrat nahe legt (LÜTHY 507, SCHÖNENBERG 740). Nach BAUER 44 lassen sich diese Erkenntnisse nicht mit der "Rolle des Abfalleimers" in Einklang bringen, die LÜTHY 507 dem Liquor unter anderem zugesprochen hatte.

Bei der Erörterung der Funktionen des Liquors drängt sich die Frage auf nach der Bedeutung und der Herkunft der Liquoreiweisskörper. WALTER 843 hatte festgestellt, dass bei progressiver Paralyse, Gehirntumoren, Polyneuritis und anderen neurologischen Erkrankungen trotz erhöhtem Eiweissgehalt im Liquor die Permeabilität für Brom nicht erhöht ist. Daraus hat man gefolgert, dass die Liquoreiweisskörper teilweise aus dem Blut und teilweise aus dem Gehirn stammen. Die ersten elektrophoretischen Untersuchungen des Liquors liessen die Vermutung aufkommen, dass die im Liquor auftretenden Eiweisskörper aus dem Blutplasma stammen und dass sich die pathologischen Liquorbefunde zwanglos aus der unterschiedlichen Durchlässigkeit der erkrankten Kapillarwände herleiten lassen (K.F. SCHEID 694, 696 u. Mitarb., HINSBERG 360 u. Mitarb., WALLENIUS 842). Auch DUENSING 207, 209 war der Ansicht, dass die pathologischen Liquorbefunde durch Übertritt wechselnder Mengen und Anteile von Serumeiweisskörpern in die Cerebrospinalflüssigkeit erklärt werden könnten. Zur Frage der Herkunft der Liquoreiweisskörper hat KAFKA 406 1952 Stellung genommen. Er bringt zahlreiche Argumente dafür bei, "dass die Liquoreiweisskörper nicht nur aus dem Blute, sondern auch aus dem Liquorraum und dem Zentralnervensystem stammen können". Zur endgültigen Klärung der Frage fordert er die weitere Differenzierung der Liquoreiweisskörper - unter anderem mittels der Elektrophorese. Die Beiträge der Liquorelektrophorese zu dieser

"Hauptfrage der funktionell-genetischen Liquorforschung" werden wir im Anschluss an die Einzelergebnisse der Liquelektrophorese zusammenfassend behandeln.

Liquoreiweisskörperforschung vor der Einführung der Elektrophorese

In der bisherigen Liquordiagnostik hatten neben der WASSERMANNschen Reaktion bei den syphilitischen Erkrankungen die qualitativen und quantitativen Eiweissbestimmungsmethoden die grösste Bedeutung. Die Untersucher waren sich einig, dass die Eiweissvermehrung die häufigste Liquorveränderung überhaupt sei; eine Eiweissvermehrung war ein wichtiges Indiz für eine organ-neurologische Erkrankung (DEMME 174, KAFKA 401, H.H.MEYER 542). Einen wichtigen Hinweis gaben da schon die einfachen qualitativen Bestimmungsmethoden von NONNE-APELT-SCHUMM, PANDY und WEICHBRODT, die bei dem geringen normalen Eiweissgehalt des Liquors negativ ausfallen. Auch heute noch werden sie zur sofortigen Orientierung angewandt. Die quantitativen Eiweissbestimmungsmethoden waren komplizierter und wiesen eine grosse Streubreite auf. Das gilt für die Zentrifugiermethode von NISSL 564 (1904) und -bei strengem Massstab- auch für die 1913 angegebene volumetrische Methode von KAFKA 410-414. In Ermangelung einer klinisch brauchbaren Methode wird in Deutschland am meisten mit der von KAFKA 405, 409 selbst und seinem Mitarbeiter SAMSON 667 verbesserten volumetrischen Methode gearbeitet, bei der man neben dem Gesamteiweisswert (Fällung mit ESBACHscher Lösung) auch einen Wert für die Globuline (Fällung mit Ammonsulfat und Umfällung mit ESBACHschem Reagenz) erhält. Die Werte werden in KAFKA-Einheiten angegeben; Angaben in Milligramm-Prozent täuschen nur eine Exaktheit vor, sie sind mit den Prozentangaben anderer Methoden (z.B. der nephelometrischen von DENNIS 193 und EYER, 1930) nicht vergleichbar, da schon die Normalwerte untereinander erheblich differieren. Die chemisch exakteren Methoden wie die Modifikation der KJELDAHL-Methode nach ABELIN 1 (1943) haben wegen ihrer technischen Umständlichkeit keinen Eingang in die Kliniken gefunden.

Zur weiteren Differenzierung der Liquoreiweisskörper dienten das Verhältnis der Globuline zum Albumin, das KAFKA 411 u. Mitarb. 1926 in die praktische Liquordiagnostik eingeführt haben und die Kolloidreaktionen, die auch qualitative Veränderungen der Liquorproteine anzeigen sollten.

Vergleichende Untersuchungen über den Gesamteiweissgehalt des Liquors und des Serums blieben ergebnislos, zumal im Serum der absolute Eiweissgehalt auch unter pathologischen Bedingungen relativ konstant bleibt.

Weitere Forschungen von SCHMITT 732 und auch von KAFKA 405 ver-

suchten nachzuweisen, welcher Teil des Eiweisses für den Ausfall der bekannten Reaktionen verantwortlich sei. So wurden die NONNE-APELT-SCHUMMsche Reaktion und die WEICHBRODTsche Reaktion für reine Globulinreaktionen und die PANDYsche Reaktion für eine Globuline und Albumine fällende Reaktion angesehen. Nachdem die frühere Anschauung, der Ausfall der Kolloidreaktionen sei für bestimmte Krankheitssyndrome pathognomonisch, aufgegeben war, gingen SAMSON 663-665 und DUENSING 206-209 daran, die verschiedenen flockenden Eigenschaften der grob- und feindispersen Eiweisskörper und ihren wechselseitigen Einfluss auf den Ausfall von Kolloidkurven zu untersuchen.

Hier stiessen die Liquorforschungen auf eine Grenze. Weitere Differenzierung der Eiweisskörper, Vergleich der Eiweisse im Liquor und im Serum und genauere Kenntnis der kolloidfällenden und -schützenden Komponenten verdanken wir der Einführung der Elektrophorese in die Liquordiagnostik.

Die Elektrophorese des Serums und die Anfänge der Liquorelektrophorese

Die Beschäftigung mit den tierischen und menschlichen Eiweisskörpern stellt für die Chemie, Biochemie und die klinische Forschung der inneren Medizin ein interessantes und weites Arbeitsgebiet dar. Es ist im Rahmen dieser Arbeit unmöglich, alle für die Liquoreiweisskörperforschung wichtigen Probleme und Ergebnisse der Grundlagenforschung auch nur anzudeuten. Die vollständige Konstitutionsaufklärung der Plasmaproteine ist noch nicht gelungen, auch wenn die Eiweisskörper für uns nicht mehr räumlich unscharf begrenzte Mizellen mit Kolloidcharakter sind, sondern zu dreidimensionalen Körpern gefaltete Polypeptidkettenspiralen, deren Aminosäuresequenzen, Helixstruktur und Vererbungsmuster schon teilweise aufgeklärt sind (PAULING 586 und COREY, SCHULTZE 750 und HEIDE, WUHRMANN 872 und MÄRKI).

Nach den bisherigen Forschungen völlig unabhängig von der noch sehr unvollständig ermittelten Struktur und Zusammensetzung der Plasmaproteine sind ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften, die den verschiedenen Trennungsmethoden zugrundeliegen (PTNAM 627). Die unterschiedliche Löslichkeit gegenüber Wasser und Salzlösungen, die zur Unterscheidung von Albumin, Pseudoglobulin und Euglobulin geführt hat, das von der Teilchengrösse abhängige Verhalten im Schwerfeld der Ultrazentrifuge (SVEDBERG 792, PEDERSEN, JAHNKE 387 u. Mitarb.), die unterschiedlichen antigenen Eigenschaften und die verschiedenen Beweglichkeiten im elektrischen Feld (MICHAELIS 544, BENNHOLD 62, 63, ISELIUS 811, 802, TISELIUS 803 u. Mitarb.) führen zur Darstellung überaus heterogener Gruppen, die nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Ein Versuch, die uneinheitlichen Fraktionen der Elektrophorese und der Ultrazentrifugenfraktionierung zur Deckung zu bringen, stammt von WALLE-

Die schon im vorigen Jahrhundert bekannte unterschiedliche Wanderung gelöster Substanzen im elektrischen Feld wandte HARDY 340 1899 als erster auf "kolloidale" Substanzen an. Zehn Jahre später untersuchte MICHAELIS 544 die im elektrischen Feld erfolgende Wanderung der Enzyme bereits bei verschiedenen Wasserstoffionenaktivitäten. Aber die "kataphoretischen" und "elektrophoretischen" Trennverfahren gewannen ihre Bedeutung für die klinischen Laboratorien erst nach der Standardisierung der Methode durch die grundlegenden Arbeiten von TISELIUS 801-802. Mit dem ersten Bericht über die Elektrophorese von Eiweisskörpern promovierte TISELIUS 801 1930 und nach Konstruktion eines eigenen Apparates für die Grenzflächenelektrophorese war es TISELIUS 802 1937 zum ersten Mal gelungen, im menschlichen Serum die Albumine in die drei Hauptfraktionen zu trennen (TISELIUS 803 u. Mitarb.).

In alkalischem Milieu wandern die Serumeiweisskörper mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zur Anode des elektrischen Feldes. Die Wanderungsgeschwindigkeit hängt von der Grösse der elektronegativen Ladung ab; das Albumin besitzt die grösste, die dritte Globulinfraktion -die Gamma-Globuline- die geringste Beweglichkeit. Die unterschiedliche elektrische Ladung der einzelnen Proteinkomponenten beruht auf der unterschiedlichen Dissoziierbarkeit ihrer Amino- und Carboxylgruppen bei konstanter Spannung und konstanter Wasserstoffionenkonzentration.

Gleichzeitig mit der Anwendung der "freien" oder "Grenzflächen"-Elektrophorese mittels der TISELIUS-Apparatur in der Proteinforschung der inneren Medizin durch LONGSWORTH 491 versuchte HESSELVIK 355 1939 das Verfahren auf die Liquoreiweisskörperforschung zu übertragen. Dies gelang wegen der Eiweissarmut des Liquors, der weniger als ein Hundertstel der Eiweisskonzentration des Serums aufzuweisen hat, bei den ersten Versuchen nur unvollkommen. HESSELVIK 355 konnte nur Albumine und Gamma-Globuline darstellen, KABAT 396 u. Mitarb. gelang es 1942 den Nachweis von Beta-Globulinen zu führen und K.F. SCHEID 694, 696 u. Mitarb. fanden bei pathologischen Liquores mit erhöhtem Eiweissgehalt auch Alpha-Globuline. Bei normalem Liquor musste der Eiweissgehalt mittels Dialyse durch Membranen erhöht werden, die zur Auftrennung notwendigen Ausgangsmengen waren aber gewaltig, nach K.F. SCHEID 694 waren "im ganzen 20-25 ccm, war also auf Sammelliquor angewiesen. Bei zu geringer Einengung des Liquors waren mit der freien Elektrophorese nur Albumine und bisweilen Beta-Globuline und nur bei pathologisch vermehrtem Gesamteiweiss konstant auch Beta- und Gamma-Globuline darzustellen (BOOIJ 89, 92).

Auf die Mikro-Elektrophorese-Apparaturen, die 1947 und 1949 von ANTWEILER 13-15 und LABHART 458, 459 in die Eiweisschemie eingeführt worden waren, hatte man verständlicherweise in der Liquorforschung grosse Hoff-

nungen gesetzt. Immerhin war jetzt nur noch ein Zehntel der bisher erforderlichen Proteinmenge notwendig. EWERBECK 230, GOMIRATO-SANDRUCCI 299 und LABHART 458 u.Mitarb. haben über ihre Erfahrungen mit den neuen Apparaturen berichtet. Dabei war es LABHART 458 u.Mitarb. nicht möglich, bei normalen Liquores die Globulinfractionen zu differenzieren und sie mit den Globulinfractionen pathologischer Liquores zu vergleichen.

Wahrhaft epochemachend für die theoretische und klinische Eiweissforschung war die Einführung zonelektrophoretischer Verfahren. Grosse Bedeutung hat die Zonelektrophorese als Säulelektrophorese für die präparative Trennung von Eiweisskörpern, Enzymen, Peptiden, Polypeptiden, Polynucleotiden und Viren gewonnen; die einfachste und deswegen am weitesten verbreitete Zonelektrophoresemethode ist die Papierstreifen-Elektrophorese, sie ist zugleich die erste Anwendung eines festen Trägermediums in der Elektrophorese. Die ersten Angaben KÖNIG 441 stammen von 1937, von KLOBUSITZKY 429 u.Mitarb. gelang es 1939, Bestandteile von Schlangengiften auf Papierstreifen elektrophoretisch zu trennen.

Aber erst nach der Entwicklung der Papierchromatographie setzte sich die Zonelektrophorese auf Papierstreifen 1950 in den klinischen Laboratorien durch. Die ersten Ergebnisse und bald auch Verbesserungen und Vereinfachungen der Methodik stammen von CREMER 151 und TISELIUS, WIELAND 860 und FISCHER, TURBA 813 und ENENKEL, DURRUM 210, GRASSMANN 310, 311 u.Mitarb. und GRASSMANN 312 u.Mitarb. Die technische und apparative Vereinfachung und die relativ geringen erforderlichen Proteinmengen liessen die Methode auch für die Anwendung auf die Liquorelektrophorese geeignet erscheinen. Die Notwendigkeit, die niedrige Konzentration der Liquorproteine durch schonende Einengung zu erhöhen, blieb bestehen. Bald erschienen auch die ersten Mitteilungen über die Papierelektrophorese des Liquors: 1951 von SCHNEIDER 735 u.Mitarb. mit der Elektrophoresemethode nach CREMER und TISELIUS und von ESSER 225-228 u.Mitarb. mit einer eigenen Methode; 1952 von MATZELT 535 und von BÜCHER 112 u.Mitarb. mit der Elektrophoresemethode nach WIELAND; 1953 von ALY 3 und von GRIESS 318 u.Mitarb. mit der Elektrophoresemethode nach GRASSMANN und HANNIG und von MIES 545 mit einer nach TURBA und ENENKEL modifizierten Methode. Diese Verfahren unterschieden sich hinsichtlich des elektrophoretischen Arbeitsganges wesentlich voneinander. Allmählich setzte sich jedoch die Methode nach GRASSMANN und HANNIG allgemein durch (STEGEGER 782-784, BAUER 38-40, PIEPER 613, DELANK 166, DELANK 169 u.Mitarb., SCHMIDT, C. 719 u.Mitarb., MATIAR 527 u.Mitarb., MACHETANZ 509 u.Mitarb., FRICK 263, MUMENTHALER 533 u.Mitarb., HABECK 328, FEUDELL 237 et al., R.M.SCHMIDT 723 u.a.).

Die methodischen Schwierigkeiten des Trennganges, der Färbung und der

Auswertung und ihre zahlreichen Fehlerquellen sind die gleichen wie bei der Papierelektrophorese des Serums. Es muss hier auf die Originalarbeiten von GRASSMANN 310, 311, 313, 314 und HANNIG und auf die wichtigsten zusammenfassenden Darstellungen der Methodik und Fehlermöglichkeiten von DITTMER 203, PIEPER 614, PIEPER 616 u. Mitarb., WUNDERLY 873 und in dem CIBA-FOUNDATION SYMPOSIUM on Paperelektrophoresis 22 verwiesen werden.

Differenzen in den Ergebnissen der mit der Papierelektrophorese arbeitenden Liquorforscher sind aber vor allem durch die unterschiedliche Methodik und die Fehlermöglichkeiten der Liquoreinengung bedingt. Mit diesem Problem müssen wir uns demzufolge eingehend auseinandersetzen.

Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Liquorelektrophorese. Methoden der Einengung, Fehlerquellen, Statistik

An die Liquorelektrophorese knüpfte sich -wie an jede neue Methode in der Medizin- die Hoffnung, ein neues differentialdiagnostisches Kriterium für oder gegen das Vorliegen eines bestimmten neurologischen Syndroms zu gewinnen. In der Sprache der Statistik heisst das, dass man bestrebt ist, statistisch signifikant Unterschiede zwischen den Mittelwerten der normalen Elektrophorese und den Mittelwerten der Liquorelektrophorese einer Gruppe neurologisch Kranker zu erhalten. Es kann vorweggenommen werden, dass sich die Vertrauensgrenzen der Mittelwerte normaler und pathologischer Liquores teilweise decken, dass demzufolge die Liquorelektrophorese eine unspezifische und monotone Reaktion ist, die im konkreten neurologischen Einzelfall eine "spezifische Diagnose" nicht ermöglichen kann. Das war auch garnicht zu erwarten, zumal es zum Prinzip der elektrophoretischen Trennung gehört, eine unübersehbare Anzahl sehr inhomogener Eiweisskörpergruppen entsprechend ihrer elektronegativen Ladung zu sieben Fraktionen zusammenzufassen. Dieser Tatbestand, den wir theoretisch ableiteten, ist wiederholt empirisch festgestellt worden und von KNAPP 433 prägnant formuliert worden: "Man muss sich ... immer vor Augen halten, dass unter Umständen jedes Pherogramm bild bei jeder Erkrankung vorkommen kann". Dennoch ist der Kliniker für jede diagnostische Hilfe dankbar, wenn sie sich auch nur in die Reihe der unspezifischen klinischen Symptome einordnet, ob er nun zum Beispiel in der Richtung eines entzündlichen oder nicht-entzündlichen Cerebralen Prozesses zu forschen hat, ob er vor dem positiven Ausfall eines "spezifischen" Tests zum Beispiel Hinweise für das Vorliegen einer tuberkulösen und gegen das Vorliegen einer bakteriellen Meningitis in die Hand bekommt oder ob er schliesslich nur einen neuen unspezifischen Anhaltspunkt für die Diagnose einer Erkrankung erhält, zu deren Wesen es bis

heute noch gehört, nur unspezifische Symptome zu haben.

Der Vergleich der Liquorelektrophoresen bei den einzelnen neurologischen Erkrankungen mit den Normalwerten stösst auf nicht geringe Schwierigkeiten. Obwohl die Elektrophorese schon vor einem Jahrzehnt in die Liquordiagnostik zahlreicher grosser Kliniken eingeführt worden ist, verfügen die einzelnen Untersucher -jedenfalls zum Zeitpunkt der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse- von jeder Krankheit nur eine geringe Fallzahl, zu gering jedenfalls zur Durchführung statistischer Tests. Meist stehen auch nur wenige Normalpersonen zur Verfügung, so dass die Vertrauensgrenzen für die Mittelwerte des normalen Elektropherogramms recht weit sind. Ausserdem ist bekannt, dass die Statistiken kleiner Stichproben grössere Vertrauensgrenzen zeigen, als auf Grund der geschätzten Standardabweichung zu erwarten wäre. Bei weniger als 30 Fällen sollte eigentlich statt der Normalverteilung die GOSSET-Verteilung angewendet werden. Dadurch würde der Vertrauensbereich für den Mittelwert bei gleicher Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p = 4,56\%$ noch grösser werden. Meist werden aber die Vertrauensgrenzen mit $M + 2s$ angegeben, auch wenn $n = 20$ ist (HABECK 329). Es wäre verlockend, die Zahl der Fälle (auch der Normalfälle) zu vermehren, indem man die Angaben der verschiedenen Autoren in einen Topf wirft. Dagegen bestehen aber gerade bei den Ergebnissen der Liquorelektrophorese stärkste Bedenken. Die Messwerte eines Untersuchers sind allein schon deswegen einer physiologischen Schwankungsbreite unterworfen, weil das untersuchte Material eine biologische Substanz ist (WUNDERLY 873). Dadurch ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eines Autors, selbst bei gleichbleibender Methodik, eingeschränkt. So zeigen die einzelnen Fraktionen ein und desselben Pherogramms unterschiedliche Stichprobenfehler der Standardabweichung (für die Serumelektrophorese: WUNDERLY 873). Bei der Serumelektrophorese gilt die Reproduzierbarkeit heute als ausreichend und das Vergleichen der Normalwerte verschiedener Autoren für zulässig. Zu den nicht konstant zu haltenden Faktoren beim Trenngang, Anfärben und Auswerten kommt in der Liquorelektrophorese als wichtigster Unsicherheitsfaktor die Konzentrationsmethode hinzu. Allgemein werden die unterschiedlichen Einengungsverfahren für die schlechte Vergleichbarkeit der Liquorpherogramme verantwortlich gemacht (GRIES 318 u. Mitarb., KNAPP 431, R.M. SCHMIDT 721, DELANK 166, C. SCHMIDT 719 u. Mitarb., MUMENTHALER 554, FEUDEL 237 u. Mitarb., MACHETANZ 509 u. Mitarb., H.J. WEISE 851, KNAPP 433). Wie wir aber schon angedeutet haben, besteht auch bei gleicher Methodik nur bedingte Vergleichbarkeit. Aus diesem Grunde ist die Forderung nach einer Standardisierung der Methodik (HABECK 330) nicht unwidersprochen geblieben (BERG 64). Jedes Laboratorium sollte deswegen seine eigenen Normalwerte erarbeiten und bei der Publikation pathologischer Pherogramme erwähnen. Der vergleichenden Betrachtung der Liquorpherogramme bei den neurologischen Erkrankungen werden

wir einen Vergleich der Normalwerte voranschicken. Zuvor wollen wir uns fragen, welche Konzentrationsmethoden es gibt, welche verlassen worden sind und welche geblieben sind. Wie lange die Einengung dauert, ob eine Denaturierung der Proteine oder ein nennenswerter Eiweissverlust auftreten, wie gross die benötigte Menge für eine Einzeluntersuchung ist - diese Fragen entscheiden über den Wert einer Methode für die routinemässige Anwendung.

Auf das 100-200 fache seines normalen Eiweissgehaltes oder 100-200 stel seines Flüssigkeitsvolumens muss die Cerebrospinalflüssigkeit eingengt werden, wenn man -soweit das überhaupt möglich ist- reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse erhalten will.

Verlassen ist die Methode von BOOIJ 89-91, die später auch von LAFON 463 angewandt wurde; das Verdampfen im Vakuum, wozu 15 ml Liquor notwendig sind, hat sich nicht bewährt (FEUDEL 237 u.Mitarb.), da sich bei der Elektrophorese des relativ wenig konzentrierten normalen Liquors regelmässig nur das Albumin und in einzelnen Fällen auch eine Globulinfraction darstellen. Bei einer experimentellen Nachprüfung konnte KNAPP 431 die Ergebnisse nur schlecht reproduzieren.

Mit der Druckanalyse durch semipermeable Membranen gegen Salzlösungen hatten KABAT 397 u.Mitarb. 1942 ihre ersten Ergebnisse bekommen; sie benötigten dafür mehr als 100 ml Sammelliquor. Die Dialyse durch Kollodiumhülsen bei Stickstoffüberdruck von FISK 245 u.Mitarb. beansprucht 60-200 ml Liquor. SCHNEIDER 735 u.Mitarb. hatten 1951 die Dialyse gegen hochprozentige Dextranlösung durch Cellophanmembran angegeben (4-9 ml/24^h). Diese Methode hat zahlreiche Anhänger gefunden, die die Extrakonzentration und die Dialysezeit geringfügig variiert haben: WALLENIUS 842 (5-10 ml/24-48^h), ROSSI 653 u.Mitarb. (10 ml/15-20^h), ALY 4, PRESS 625 (10-20 ml/mehr als 2 Tage), KOCH 439, CASPANI 125 (zuvor Verdunstung). KNAPP 431 fand bei Nachprüfungen nur schlecht reproduzierbare Ergebnisse; ESSER 225 u.Mitarb. brauchten für die Liquoreinengung mit dieser Methode mehr als eine Woche. Der Dialyse gegen Gummi arabicum bedienten sich unter anderen EWERBECK 230 (20-30 ml/nach der Dialyse noch 24^h gegen Puffer dialysieren), CUTRONEO 156, FIELD 240, GOMIRATO-SANDRUCCI 299, GRASSI 307 u.Mitarb., HANZAL 339 u.Mitarb. (10 ml), YOSHIKAWA 882 (10 ml/12^h). Die Dialyse gegen Kollidon (Polyvinylpyrrolidin) wurde ebenfalls von EWERBECK 230 eingeführt (20-30 ml) und von KRAHL 451 und STEGER 782, 784 modifiziert (4-8 ml/24-48^h). Unter anderen wird dieses Verfahren von CUMINGS 153 benutzt. SCHALTENBRAND 688 meint, das Verfahren von STEGER habe sich durchgesetzt, während KNAPP 431 bei einer Nachprüfung die Ergebnisse schlecht reproduzierbar fand; MIES stellte eine Verminderung der Alpha-Globuline beim Einengen fest. Ausser diesen sind noch andere Konzentrationsdialysen angegeben worden, wie zum Beispiel die Dia-

lyse gegen Carbowax 6000 von HITOSHI. Die Dialyse ist besonders mit folgenden Verfahren kombiniert worden: Verdunsten bei warmer Luft und Dialyse gegen Dextran (CASPANI 125); Konzentrierung im Exsiccator bei Unterdruck und Dialyse durch Ultrafilter (ESSER 226 u.Mitarb.); Dialyse gegen Pufferlösung bei Vakuum (LABHART 458 u.Mitarb.: 5-15 ml/5-7 Tage); Lyophilisation des vorher dialysierten Liquors (CUTRONEO 156, INESI 379 u.Mitarb.).

PIEPER 613 hat unter anderen Methoden die Gefriertrocknung erprobt, er hat für die Einengung 2-3 Tage gebraucht. EATON 211 u.Mitarb. bedienen sich der Gefriertrocknung nach Entsalzen durch Passieren einer Säule von Austauschharzen. GRIES 318 u.Mitarb. haben bei der Anwendung der Methode auf normale Liquores keine einwandfreien Pherogramme erhalten können.

In den Anfangszeiten der Liquorelektrophorese hat BAUER 40 einige Liquores allein mit Ultrazentrifugieren eingengt.

Die von BÜCHER 111,112 u.Mitarb. angegebene Liqueureinengung durch Azetonfällung in der Kälte (10 ml) ist ebenfalls von BAUER 38,40 klinisch angewandt worden. Die geringfügige Verminderung der Albumine und Alpha₁-Globuline ist von BÜCHER 111 selbst bemerkt und von PIEPER 613 bestätigt worden. Andererseits sollen die Gamma-Globulinwerte verhältnismässig zu hoch ausfallen (H.-J.WEISE 851). Von den Nachprüfern der verschiedenen Einengungsmethoden ist die Azetonfällung meist übergangen worden, da sie das Arbeiten bei gleichbleibend niedriger Temperatur in einem Kühlraum erfordert (KNAPP 431). BAUER 53 u.Mitarb. berichten 1958, dass er diese Einengungsmethode zugunsten der Ultrafiltration mit Unterdruck aufgegeben habe, unter anderem um eine saubere Trennung der Alpha-Globuline zu bekommen. Bedenken gegen die Azetonfällung sind auch von LOWENTHAL 498 u.Mitarb. und STEGER 777 geäussert worden, die auf die Veränderung der lipoidhaltigen Proteine eine Beeinflussung der Beta-Globuline zurückführen.

Von den 24 Stunden und länger dauernden Einengungsverfahren wird heute allgemein abgeraten (KNAPP 433). Sie dauern zu lange, sind schlecht reproduzierbar und eine Denaturierung kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Es haben sich mittlerweile in den Liquorlaboratorien zwei verwandte Methoden vor allen anderen durchgesetzt, die Ultrafiltration bei einem Überdruck oder gegen ein Vakuum. Eiweissdichte Filter haben bereits K.F. und L.SCHEID 694 zur Filtration benutzt. ESSER 226,227 u.Mitarb. haben 1952 nach Versuchen mit anderen selbst entwickelten Methoden einen Apparat angegeben, mit dem sie unter 12 Atmosphären Überdruck Liquor durch ein eiweissdichtes Membranfilter pressen (5 ml/6^h). Die Ultrafiltration bei Überdruck wird in der von ESSER angegebenen Form in zahlreichen Modifikationen und in selbständigen entwickelten Abarten von vielen Autoren angewendet und beschrieben; ALY 3, LASS 475,476, PRÜCKNER 626 u.Mitarb., GRIES 318 u.Mitarb. (8-10 ml/ca. 4^h), BAUDOUIN 34,35 u.Mitarb., TEPE 798 u.Mitarb.,

KNAPP 431 (6-7 ml/ca. 3^h), DELANK 166, DELANK 169 u.Mitarb. (5-7 ml), C.SCHMIDT 719, MATIAR 527, 528 u.Mitarb., SCHROER 748 (Überdruck besser als Vakuumfiltration), FEUDEL 237 u.Mitarb., MACHETANZ 509 u.Mitarb. (5 ml), HABECK 328, 324 (6-8 ml/3-4^h, ging später auf Vakuumfiltration), GOTTFRIES 301 u.Mitarb. (3-4 ml/2-2,5^h), FLEMMING 248, H.-J.WEISE 850-853 (10 ml/4-5^h), RIECHERT 639 u.Mitarb. (10 ml), SCHEIFFAHR 708 u.Mitarb. (5 ml), PLUM 620 (10 ml), BELANGER 56 u.Mitarb., K.H.MAIER 516 u.Mitarb. (1,5 ml/1,5-2^h). K.H.MAIER 516 u.Mitarb. hat deswegen die günstigste Einengungszeit und die geringste erforderliche Liquormenge, weil er als Trägermaterial Membranfolien benutzt, die auch bei kleinerem Format eine hohe Trennschärfe gewährleisten. Die Einfachheit und Genauigkeit der Membranfolienelektrophorese, ihre bessere Trennschärfe und gute Reproduzierbarkeit versprechen der Methode eine gewisse Zukunft, der bisher die Kostspieligkeit im Wege steht.

Eine verhältnismässig geringe Ausgangsmenge beansprucht die Ultrafiltration gegen ein Vakuum, die MIES 545 1953 angegeben hat (5 ml/60-90 min). Dieses Einengungsverfahren ist gleichwertig mit der etwas älteren Überdruckfiltration, einige Liquorforscher haben sich ihren ursprünglich benutzten Konzentrationsmethoden abgewandt und die Ultrafiltrationsmethode übernommen. HABECK 329, der vorher mit der Druckfiltration gearbeitet hatte, zählt zu den Vorteilen der Unterdruckmethode, dass keine Gefährdung durch herumfliegende Splitter beim Platzen des Glasgerätes bestünde, die benötigte Liquormenge kleiner und die Handhabung einfacher sei und dass die Stickstoffflasche mit Überdruckventil wegfalle. BAUER 41, 44, BAUER 53 u.Mitarb. haben die Aze-tonfällung verlassen, weil die Trennung besonders der Alpha-Globuline ihm zu ungenau war. Es folgt wieder eine Aufstellung derjenigen Autoren, die mit einer Modifikation der MIESschen Methode oder ähnlichen Verfahren arbeiten: EWERBECK 230 hat 1950 eine Ultrafiltration mit eiweissdichtem Ultrafilter gegen Vakuum beschrieben (20 ml/viele Std.), CORSINI 150, ANTONINI 11, WESSELMANN 858 u.Mitarb., R.M.SCHMIDT 721, 723, 729, R.M.SCHMIDT 731 u.Mitarb. (bis 5 ml/2-3^h), MUMENTHALER 554 u.Mitarb. (6-8 ml/4-5^h), FRICK 259, 263 (3-4 ml/1-2^h), SCHÖNENBERG 736, 737, 740 (4-5 ml/60-90 min.; eigene Modifikation der Hülsherstellung), KUTZIM 456 (eigene Herstellungsmethode der Hülsherstellung), E.JUNG 393, HABECK 326, 328, 329, HABECK 333 u.Mitarb., HERRMANN 354, WUHRMANN 871 u.Mitarb..

Aus dem Hamburger Liquorsymposium 1960 ist die Standardisierung der Unter- und Überdruckfiltration und deren bevorzugte Anwendung empfohlen worden (BAUER 48). Ausführliche Arbeiten jüngerer Datums zur Vergleichbarkeit der Elektrophoreseergebnisse mit verschiedenen Konzentrationsmethoden sind uns nicht bekannt, ebenso stehen noch chemisch-experimentelle Arbeiten zur Denaturierung der Liquorproteine unter den verschiedenen Untersuchungsbedingungen der Liquordiagnostik aus. BASSET 33 u.Mitarb. konnten eine Koagulation

der Globuline erst bei einem Überdruck von 7000 Atmosphären nachweisen; GRIES 318 vermutet, dass die unterschiedlichen Normalwerte der einzelnen Einengungsmethoden auf unterschiedlichen Denaturierungsvorgängen beruhen. Nach SCHULTZE 752 u. Mitarb. rufen geringfügige Veränderungen an den prosthetischen Gruppen der Proteine erhebliche Änderungen der Wanderungsgeschwindigkeit hervor; diese Erkenntnis sollte nicht nur zur Erklärung des liquorspezifischen Pherogramms, sondern auch zu einer Überprüfung der gängigsten Konzentrationsmethoden herbeigezogen werden. Dann würden wir vielleicht Aufschluss darüber bekommen, warum zum Beispiel die Normalwerte für Gamma-Globulin bei dialysiertem (CASPANI 125, CASPANI 127 u. Mitarb., GOMITRATO-SAN-DRUCCI 299, SCHNEIDER 735 u. Mitarb.) und mit Azetonfällung eingeeengtem Liquor (MATZELT 535, BAUER 40, ROBOZ 642 u. Mitarb.) teilweise höher als die für Beta-Globulin und in jedem Fall höher als die Gamma-Globulinwerte bei auf andere Art eingeeengtem Liquor sind.

Aus diesen Ausführungen und bei Betrachtung der Normalwerttabelle auf Seite wird die Forderung verständlich, dass jedes Liquorlabor seine eigenen Normalwerte bei einer nicht zu kleinen Zahl gesunder Versuchspersonen bestimme und von Zeit zu Zeit seine Methodik und seine Normalwerte überprüfe. Eine Auswertung pathologischer Liquorpherogramme ist nur im Vergleich mit den eigenen Normalwerten möglich. Für wissenschaftliche Veröffentlichungen versteht sich die Nennung der Methodik und der Normalwerte von selbst. Die Beurteilung der Pherogramme anderer Untersucher setzt die Kenntnis der angewandten Methode voraus.

Nicht zu vernachlässigen sind aber noch andere Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen können und den Vergleich mit den Zahlenwerten anderer Autoren erschweren. Die bei der Auftragung, Färbung und Auswertung der Papierstreifenelektrophorese des Liquors möglichen Fehler sind die gleichen wie bei den entsprechenden Arbeitsgängen der Serumelektrophorese; sie sollen deswegen hier nicht besprochen werden. Ausser bei der Einengung sind bei der Liquorelektrophorese noch eine Reihe anderer Fehlerquellen möglich. Gerade in der Anfangszeit der Liquorelektrophorese schlichen sich unter die "Normalfälle" sicherlich pathologische Liquores ein. Die Beschaffung normaler Liquores ist an sich schon schwierig, da zur Liquorentnahme eine ärztliche Indikation notwendig ist. Das bedeutet, dass ein pathologischer Liquor erwartet wurde oder ausgeschlossen werden sollte, dieser Liquor aber nach negativem Ausfall der übrigen Liquorreaktionen zum Normalfall für die Auswertung der Elektrophorese genommen wurde. ESSER 220 u. Mitarb. fanden bei einigen ihrer Kontrollfälle mit sonst unauffälligem Liquorstatus eine auffällige Beta-Globulinerhöhung, wie man sie später mit atrophischen Prozessen des Grosshirns in Verbindung brachte. Auch Liquores von psychotischen und neurotischen Patienten sind oft zur Findung der Normalwerte herangezogen worden. Dagegen wendet sich HABECK 326, 329, der bei Katatonien, Defekt- und Körperschizophrenien pathologisch

veränderte Liquorpherogramma feststellen konnte (HABECK 324). KABAT 396 u. Mitarb., WALLENIUS 842, ANTONINI 11 u. Mitarb. und MUMENTHALER 553 u. Mitarb. beobachteten bei Lebercirrhosen und Nephrosen Veränderungen in der Liquorelektrophorese; dies hat MUMENTHALER 554 u. Mitarb. veranlasst, gleichzeitige Serum- und Liquorelektrophorese zu fordern. Bei der Festsetzung von Normalwerten für die Liquorelektrophorese sollte das Serumpherogramm ebenfalls normal sein. J.-J. WEISE 851-852 gelangt in einer sorgfältigen Studie zu diesem Thema zu der Feststellung, dass pathologische Liquorpherogramme mit Gamma-Globulinerhöhung auch "dysproteinogener" Natur sein kann. Auf die Ergebnisse dieser Arbeit werden wir in einem gesonderten Kapitel eingehen.

Die recht unscharfe Auftrennung der Globulinfractionen des Liquors lässt die Extrapolation bei der Auswertung meist wesentlich ungenauer als bei der Serumelektrophorese geraten (KNAPP 433). KNAPP 433 führt diesen Tatbestand auf "eine besondere Eigentümlichkeit" des Liquor cerebrospinalis zurück. KNAPPs normale Liquores wurden übrigens zum Abschluss einer Lues-Behandlung entnommen.

Die grossen Unterschiede der Normalwerte in der Literatur sind zum Teil auch durch den unterschiedlichen Entnahmeort des Liquors bedingt. Der unterschiedliche Proteingehalt in verschiedener Höhe der liquorführenden Räume (SAMSON 668, WEIGELT 846, ESKUCHEN 217, DEMME 176, H.H. MEYER 542) ist auch schon lange bekannt; über die unterschiedliche Proteinzusammensetzung haben erst STEGER 784, C. SCHMIDT 719 u. Mitarb., HABECK 329 u. a. berichtet. Wenig wertvoll sind demzufolge Normalwerte aus Material mit uneinheitlichem Entnahmeort und solche ohne Angaben zur Punktionsart.

Weitere technische Fehlermöglichkeiten sind von PIEPER 613 (falsche Vorfraktion durch Trocknungsstrom bei der Papierelektrophorese), FEUDEL 237 u. Mitarb. (Verwechslung relativer mit absoluter Abnahme einer Fraktion) und R.M. SCHMIDT 733 (pH-Wertverschiebung zur alkalischen Seite durch langes Stehenlassen des Liquors).

Für einen statistischen Vergleich der Pherogrammwerte bei neurologischen Erkrankungen mit den normalen Liquorpherogrammwerten ist die Zahl der Fälle in den einzelnen Krankheitsgruppen bei einem einzelnen Autor meist zu niedrig. Nach den bisherigen Ausführungen können wegen der geringen Vergleichbarkeit der Ergebnisse Fälle anderer Autoren nicht hinzugenommen werden. GRIES 318 u. Mitarb. und von OLDERSHAUSEN 573, 574 haben die gefundenen pathologischen Pherogrammveränderungen bei tuberkulösen Meningitiden statistisch sichern können, indem sie mit den arithmetischen Mittelwerten und den Standardabweichungen die signifikante Differenz zwischen den normalen und pathologischen Werten nachfolgender Formel berechneten:

$$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{s_M^2 + s_{M_2}^2}}$$

SCHINKO 715 u. Mitarb. konnten die Mittelwerte der Gamma-Globuline bei der multiplen Sklerose durch Varianzanalyse und den t-Test von den entsprechenden Werten bei degenerativen Erkrankungen des ZNS "statistisch gesichert" unterscheiden. C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. errechneten nach dem oben angegebenen Verfahren lediglich die signifikante Differenz zwischen den Mittelwerten von Serum- und Liquorpherogramm und der Pherogramme von zisternalem und lumbalem Liquor cerebrospinalis. Die meisten Untersucher begnügen sich aber mit der Angabe der arithmetischen Mittelwerte (M) und deren quadratischen Abweichungen (s_M), wenn sie nicht überhaupt nur die Einzelwerte der Fraktionen mitteilen. Manchmal wird in der Literatur aber auch nur ausgesagt, dass bei bestimmten Erkrankungen die eine oder die andere Fraktion erhöht oder erniedrigt gefunden wurde. Wird für einen Normalwert oder einen pathologischen Wert der Streubereich angegeben, so liegt der Mittelwert mit 95,44 % Wahrscheinlichkeit innerhalb des Streubereiches von $M + 2s$ und mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,73 % innerhalb von $M - 3s$ (FISHER 241, FISHER 242 u. Mitarb.). Der letzte Streubereich erstrebt eine zu grosse Genauigkeit, die die Fehlerbreite der Liquorelektrophorese als Methodik nicht gewährleistet. Wir kommen also -wie meist in der Medizin- mit einem Streubereich von $M + 2s$ durchaus aus. Mit ihm rechnen KABAT 396 u. Mitarb., BAUER 40, BAUER 53 u. Mitarb. und andere Autoren. Wegen des immer noch beträchtlich hohen Streubereiches zählen manche Autoren (KNAPP 433) Prozentwerte, die an der oberen oder unteren Grenze des Streubereiches liegen, bewusst zu den erhöhten und erniedrigten Werten. Im klinik-internen Gebrauch werden Pherogrammveränderungen dadurch manchmal erst sichtbar, die Vergleichbarkeit der Angaben aber noch mehr erschwert.

Normalwerte der Liquorelektrophorese.

Profil der Liquorelektrophorese und Unterschiede zur Serumelektrophorese

Gemäss den vorangehenden Ausführungen zu den unterschiedlichen Methoden der Liquorelektrophorese und zu den Fehlermöglichkeiten bei ihrer Durchführung und bei der Auswahl der Normalfälle stimmen die Normalwerte der Fraktionen bei den verschiedenen Untersuchern nicht überein. Zur besseren Übersicht haben wir die in der Literatur angegebenen Normalwerte in eine Tabelle zusammengefasst. Soweit wir die Zahl der Fälle, den Ort der Liquorentnahme, eine

veränderte Liquorpherogramma feststellen konnte (HABECK 324). KABAT 396 u. Mitarb., WALLENIUS 842, ANTONINI 11 u. Mitarb. und MUMENTHALER 553 u. Mitarb. beobachteten bei Lebercirrhosen und Nephrosen Veränderungen in der Liquorelektrophorese; dies hat MUMENTHALER 554 u. Mitarb. veranlasst, gleichzeitige Serum- und Liquorelektrophorese zu fordern. Bei der Festsetzung von Normalwerten für die Liquorelektrophorese sollte das Serumpherogramm ebenfalls normal sein. J. -J. WEISE 851-852 gelangt in einer sorgfältigen Studie zu diesem Thema zu der Feststellung, dass pathologische Liquorpherogramme mit Gamma-Globulinerhöhung auch "dysproteinogener" Natur sein kann. Auf die Ergebnisse dieser Arbeit werden wir in einem gesonderten Kapitel eingehen.

Die recht unscharfe Auftrennung der Globulinfractionen des Liquors lässt die Extrapolation bei der Auswertung meist wesentlich ungenauer als bei der Serumelektrophorese geraten (KNAPP 433). KNAPP 433 führt diesen Tatbestand auf "eine besondere Eigentümlichkeit" des Liquor cerebrospinalis zurück. KNAPPs normale Licores wurden übrigens zum Abschluss einer Lues-Behandlung entnommen.

Die grossen Unterschiede der Normalwerte in der Literatur sind zum Teil auch durch den unterschiedlichen Entnahmeort des Liquors bedingt. Der unterschiedliche Proteingehalt in verschiedener Höhe der liquorführenden Räume (SAMSON 668, WEIGELT 846, ESKUCHEN 217, DEMME 176, H. H. MEYER 542) ist auch schon lange bekannt; über die unterschiedliche Proteinzusammensetzung haben erst STEGER 784, C. SCHMIDT 719 u. Mitarb., HABECK 329 u. a. berichtet. Wenig wertvoll sind demzufolge Normalwerte aus Material mit uneinheitlichem Entnahmeort und solche ohne Angaben zur Punktionsart.

Weitere technische Fehlermöglichkeiten sind von PIEPER 613 (falsche Vorfraktion durch Trocknungsstrom bei der Papierelektrophorese), FEUDEL 237 u. Mitarb. (Verwechslung relativer mit absoluter Abnahme einer Fraktion) und R. M. SCHMIDT 733 (pH-Wertverschiebung zur alkalischen Seite durch langes Stehenlassen des Liquors).

Für einen statistischen Vergleich der Pherogrammwerte bei neurologischen Erkrankungen mit den normalen Liquorpherogrammwerten ist die Zahl der Fälle in den einzelnen Krankheitsgruppen bei einem einzelnen Autor meist zu niedrig. Nach den bisherigen Ausführungen können wegen der geringen Vergleichbarkeit der Ergebnisse Fälle anderer Autoren nicht hinzugenommen werden. GRIES 318 u. Mitarb. und von OLDERSHAUSEN 573, 574 haben die gefundenen pathologischen Pherogrammveränderungen bei tuberkulösen Meningitiden statistisch sichern können, indem sie mit den arithmetischen Mittelwerten und den Standardabweichungen die signifikante Differenz zwischen den normalen und pathologischen Werten nachfolgender Formel berechneten:

$$\frac{M_1 - M_2}{\sqrt{s_M^2 + s_M^2}}$$

SCHINKO 715 u. Mitarb. konnten die Mittelwerte der Gamma-Globuline bei der multiplen Sklerose durch Varianzanalyse und den t-Test von den entsprechenden Werten bei degenerativen Erkrankungen des ZNS "statistisch gesichert" unterscheiden. C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. errechneten nach dem oben angegebenen Verfahren lediglich die signifikante Differenz zwischen den Mittelwerten von Serum- und Liquorpherogramm und der Pherogramme von zisternalem und lumbalem Liquor cerebrospinalis. Die meisten Untersucher begnügen sich aber mit der Angabe der arithmetischen Mittelwerte (M) und deren quadratischen Abweichungen (s_M), wenn sie nicht überhaupt nur die Einzelwerte der Fraktionen mitteilen. Manchmal wird in der Literatur aber auch nur ausgesagt, dass bei bestimmten Erkrankungen die eine oder die andere Fraktion erhöht oder erniedrigt gefunden wurde. Wird für einen Normalwert oder einen pathologischen Wert der Streubereich angegeben, so liegt der Mittelwert mit 95,44 % Wahrscheinlichkeit innerhalb des Streubereiches von $M + 2s$ und mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,73 % innerhalb von $M - 3s$ (FISHER 241, FISHER 242 u. Mitarb.). Der letzte Streubereich erstrebt eine zu grosse Genauigkeit, die die Fehlerbreite der Liquorelektrophorese als Methodik nicht gewährleistet. Wir kommen also -wie meist in der Medizin- mit einem Streubereich von $M + 2s$ durchaus aus. Mit ihm rechnen KABAT 396 u. Mitarb., BAUER 40, BAUER 53 u. Mitarb. und andere Autoren. Wegen des immer noch beträchtlich hohen Streubereiches zählen manche Autoren (KNAPP 433) Prozentwerte, die an der oberen oder unteren Grenze des Streubereiches liegen, bewusst zu den erhöhten und erniedrigten Werten. Im klinik-internen Gebrauch werden Pherogrammveränderungen dadurch manchmal erst sichtbar, die Vergleichbarkeit der Angaben aber noch mehr erschwert.

Normalwerte der Liquorelektrophorese.

Profil der Liquorelektrophorese und Unterschiede zur Serumelektrophorese

Gemäss den vorangehenden Ausführungen zu den unterschiedlichen Methoden der Liquorelektrophorese und zu den Fehlermöglichkeiten bei ihrer Durchführung und bei der Auswahl der Normalfälle stimmen die Normalwerte der Fraktionen bei den verschiedenen Untersuchern nicht überein. Zur besseren Übersicht haben wir die in der Literatur angegebenen Normalwerte in eine Tabelle zusammengefasst. Soweit wir die Zahl der Fälle, den Ort der Liquorentnahme, eine

etwaige von der Papierstreifenelektrophorese abweichende Elektrophoreseart, die benutzte Konzentrationsmethode und die zur Einengung des Liquors erforderliche Menge und Zeit in der Tabelle mit aufgeführt. Auskunft über die wichtige Frage, aus was für einem Probandengut sich die jeweiligen Normalfälle zusammensetzen, war aus den Originalarbeiten in den wenigsten Fällen eindeutig zu erhalten. Wir haben deswegen auf eine entsprechende Rubrik verzichten müssen.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass seit der Einführung der Papierelektrophorese im Liquor cerebrospinalis sämtliche von der Serumelektrophorese her bekannten Proteinfractionen dargestellt werden konnten. Die Normalwerte bei SCHNEIDER 735 u. Mitarb., CASPANI 125, CASPANI 127 u. Mitarb., KAZMEIER 423 u. Mitarb., ROBOZ 642 u. Mitarb., TANAKA 796 u. a. ähnelten genauso wie die von EWERBECK 230 mit der Mikroelektrophorese gewonnenen denen des Serums. Neben den Albuminen, den Alpha_1 -, Alpha_2 -, Beta- und Gamma-Globulinen konnten eine Reihe Untersuchungen (ALY 3, MATZELT 535, BÜCHER 112 u. Mitarb., BAUER 40, MIES 545, ESSER 219, HOCH 363, 364 u. Mitarb., v. OLDERSHAUSEN 572, 573 u. Mitarb., GRIES 318 u. Mitarb. und viele andere) noch zwei -wie man zuerst annahm- für den Liquor "spezifische" Banden getrennt darstellen: eine dicht anodenwärts vor den Albuminen wandernde, meist V-Fraktion genannte und eine dicht kathodenwärts sich an die Beta-Globuline anschliessende, meist Tau-Fraktion genannte. Die Liquorspezifität der Vor-Fraktion wurde aber bald von ALY 4, 5, NIEDERHELLMANN 563, PIEPER 613 und anderen Untersuchern angezweifelt; bestehen blieb aber die Tatsache, dass die V-Fraktion im Liquor wesentlich höher ist als im Serum, in dem sie normalerweise garnicht abgetrennt wird. Mit der Liqueureinengung durch Ultrafiltration wird im Gegensatz zur Dialysekonzentration und zur Azetonfällung durchweg eine andere prozentuale Verteilung der einzelnen Fraktionen im Liquor erhalten als im Serum. Besonders auffällig ist im Liquorpherogramm der hohe Beta-Globulingipfel, der die Gamma-Globuline überragt.

Im Serum steigen die Globuline gleichmässig von den Alpha_1 - zu den Gamma-Globulinen an. Im Liquorpherogramm hingegen sehen wir meistens einen kontinuierlichen Anstieg von den Alpha_1 - über die Alpha_2 - zu den Beta-Globulinen und von diesem Gipfel einen kontinuierlichen Abstieg über die Tau-Fraktion zu den Gamma-Globulinen. Dieses charakteristische "Profil" des Liquorpherogramms (MUMENTHALER 554 u. Mitarb.) veranlasste C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. von einer "Dachgiebelform" der Globuline im Liquor zu sprechen (ebenso R. M. SCHMIDT 723, 729, H.-J. WEISE 853, HABECK 328). In der Elektrophoresekurve des normalen Liquors zeichnen sich aber die Fraktionen sehr viel unschärfer voneinander ab, als es beim Serum der Fall ist. Auf dem Papierstreifen sind die Räume zwischen den Fraktionsmaxima relativ stark angefärbt; in der Kurvendarstellung reichen die Minima deswegen nicht so nah an

die Nulllinie heran wie beim Serum. Oft sind die Maxima der Liquorfraktionen nur angedeutet und müssen extrapoliert werden. So ist es zu erklären, dass bei einigen Untersuchern der Alpha₁-Gipfel höher ist als der Alpha₂-Gipfel (KNAPP 431, 433, FEUDEL 237 u. Mitarb.); BÜCHER 112 u. Mitarb. sehen das normale Liquorpherogramm durch "eine zumeist dreigipfelige Alpha-Fraktion wechselnder Gestalt" charakterisiert. Auch die Gamma-Globulinfraktion, die im Liquor nur halb so gross ist wie im Serum, ist manchmal recht unscharf abgrenzbar und zeigt oft Nachschwankungen oder eine Zweigipfligkeit (nach DELANK 166). Im Rahmen der relativ grossen Schwankungsbreite der einzelnen Fraktionen bleibt die dachgiebelförmige Konstellation der Liquorglobuline verhältnismässig konstant. Ebenso ist die Albuminfraktion im Liquor zugunsten der V-Fraktion und der Globuline konstant etwas niedriger als im Serum. Die eigene Konstellation der Liquoreiweisskörper mit einer Vor- und einer Tau-Fraktion, einer niedrigen Albumin- und Gamma-Globulin-Fraktion und der Dachgiebelform der Globuline unterscheidet das Liquor- vom Serumpherogramm nach C. SCHMIDT 729 u. Mitarb. statistisch signifikant. In Wandlungen des Profils der Elektrophoresekurve drücken sich im Verlauf einer Krankheit zunächst die pathologischen Liquorveränderungen aus (MUMMENTHALER 554 u. Mitarb.), noch bevor die Werte der einzelnen Liquorfraktionen den Streubereich überschreiten. Nähert sich beispielsweise das Liquorpherogramm dem normalen Serumpherogramm an, so ist das ein Hinweis auf eine pathologische Beimischung von Serum zum Liquor. KNAPP 431, 432 schlägt deshalb vor, ein Liquorpherogramm nicht nur nach den Prozentwerten zu beurteilen, sondern "ähnlich wie beim EKG, je nach Höhe, Lage und Ausbildung der einzelnen Kurvengipfel" auszuwerten. In diesem Zusammenhang sei an ein Wort von WUHRMANN 871 u. Mitarb. erinnert, welches die Beurteilungsmöglichkeiten eines Pherogramms umreisst: "Das Elektrophoresediagramm ... ist mit einer Bergkette vor Sonnenaufgang oder nach Sonnenuntergang zu vergleichen, wobei lediglich die groben Umrisse und Grössenverhältnisse der Gipfel zueinander zum Ausdruck kommen, feinere und spezielle Einzelheiten aber nicht erfasst werden können."

Weitere Einblicke in das Verhalten der oft nur wenig veränderten Einzelfraktionen gestatten immunoelektrophoretische, serologische und enzymatische Untersuchungen des Liquors.

Lumbal-, Zisternen-, Ventrikel- und Subarachnoidalliquor

Seit langem sind Unterschiede der Liquorzusammensetzung in verschiedener Höhe der liquorführenden Räume bekannt. Der Zellgehalt, das spezifische Gewicht und der Eiweissgehalt nehmen vom Ventrikelliquor zum Zisternenliquor sprunghaft zu und steigen vom Zisternen- zum Lumballiquor langsam an

(ROEDER 647 u.Mitarb., WEIGELDT 846, DEMME 176, H.H.MEYER 542, KAFKA 401). Von caudal nach cranial nehmen die Liquorbestandteile fast sämtlich ab, nur der Zuckergehalt nimmt zu. In seltenen Fällen soll die Wassermannsche Reaktion im Ventrikelliquor negativ ausgefallen sein, während sie im Lumballiquor eindeutig positiv war (ROEDER 647). Als bemerkenswert, aber ohne praktische Bedeutung erwies sich die von ESKUCHEN 217 und BERIEL entdeckte Zunahme des Eiweissgehaltes vom Spinalraum zum cerebralen Subarachnoidalraum. Von lokalen entzündlichen Prozessen abgesehen, in deren unmittelbarer Nähe die Liquorveränderungen am meisten ausgeprägt waren, konzentrierte sich das Interesse der praktischen Liquordiagnostik auf den lumbalen Liquor.

Unsere Kenntnis über die lumbo-occipitale Dissoziation der Liquorbestandteile wurde durch die Einführung der Papierelektrophorese und die neuen Einengungsmethoden wesentlich erweitert. Gerade die für den Liquor cerebrospinalis charakteristische Konstellation fand sich im Ventrikelliquor noch ausgeprägter. STEGER 784 verdanken wir die Entdeckung, dass die Vor-Fraktion von caudal nach cranial zunimmt (SCHALTENBRAND 688). Sie wurde von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt (VYMAZAL 831, FISHMAN 244 u.Mitarb., BAUER 42,44, BOIJ 92, R.M.SCHMIDT 731, KNAPP 433). STEGER 784 vermutete, dass die Vor-Fraktion im Plexus chorioideus sezerniert und im Laufe der Passage schneller als andere Fraktionen resorbiert wird. Im Ventrikelliquor fand er 13-20 %, im cysternalen 7-13 % und im lumbalen Liquor weniger als 7 % Vorfraktion. Die entsprechenden Werte von BAUER 44 sind 15,4 %, 4,5 % und 2,9 %; nach HOFMANN 370 durchschnittlich 13,12 % für den Ventrikelliquor, 4,83 % für den Zisternenliquor und 3,57 % für den Lumballiquor. Dieses Verhalten der Vorfraktion hat die These gestützt, dass im Ventrikel eine vom Blutserum durch eine eigentümliche Proteinkonstellation unterschiedene Flüssigkeit produziert wird, die im Laufe ihrer cranio-caudalen Passage durch Einfundieren von Serumproteinen aus den meningealen Gefäßen eine Zunahme des Gesamteiweisses und eine Abschwächung ihrer charakteristischen Konstellation erfährt (STEGE 784, BAUER 44, CERVOS-NAVARRO 130, KNAPP 433).

Während BAUER 44 den bei der Encephalographie gewonnenen Liquor als Mischung aus Lumbal-, Zisternal- und Ventrikelliquor betrachtete, machten sich C.SCHMIDT 719 u.Mitarb. den Liquor zu Anfang und die Portion zu Ende der Pneumencephalographie zur "2teiligen Untersuchung" zunutze, indem sie annahmen, dass die 2.Portion dem zisternalen Liquor entspricht. Sie konnten nachweisen, dass ausser der Vorfraktion die Beta-Globulinreaktion von caudal nach cranial signifikant zunimmt und dass die Zunahme der Vorfraktion nicht nur relativ, sondern auch absolut ist (worauf STEGER 784 schon hingewiesen hat), während die liquoreigentümliche Mittelgruppe mit der Beta-Glo-

bulinfraktion in ihren absoluten Werten im lumbalen und zisternalen Liquor gleich gross bleibt. Die Zunahme des Gesamteiweissgehaltes im Laufe der Liquorpassage beruht allein auf der Zunahme der kleindispersen Albumine und -quantitativ weitaus geringer- der Gamma-Globuline. Unter pathologischen Verhältnissen ist es SCHMIDT, C. 719 u. Mitarb. gelungen, eine Permeabilitäts-erhöhung der Blut-Liquorschranke durch den Albuminanstieg in der letzten Portion der 2teiligen Liquoruntersuchung zu erfassen. Die relative Erhöhung der Vor-Fraktion und der Beta-Globuline, die für den zisternalen Liquor gefunden wurde, konnte HABECK 328 auch bei dem niedrigen Gesamteiweissgehalt des Liquors feststellen.

Bei hirnatrophischen Prozessen hatten ESSER 228 u. Mitarb. und andere Untersucher eine Beta-Globulinvermehrung im Liquor feststellen können. C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. und DELANK 167 bemerkten, dass diese Beta-Globulinvermehrung in den cranialen Liquorräumen wesentlich deutlicher zur Darstellung kommt. GEINERT 286 u. Mitarb. erhielten bei verlängerter lumbaler Pneumencephalographie in der letzten Liquorportion so hohe Beta-Globulinwerte, wie sie bisher als charakteristisch für hirnatrophische Prozesse gehalten wurden; sie vermuteten, dass nicht nur die Beta-Globulinproduktion erhöht sei, sondern ausserdem eine Veränderung der Liquorzirkulation eine Rolle spiele, die den beta-globulinreichen Subarachnoidalliquor vermehrt in den spinalen Liquorraum gelangen liesse. Dabei gingen sie von der begründeten Annahme aus, dass die letzten Portionen der verlängerten Pneumencephalographie vorwiegend aus intracraniellem Subarachnoidalliquor bestünden. Nach ihren Untersuchungen besitzt der Subarachnoidalliquor "eine niedrige Vorfraktion, niedrige Albumine und Gamma-Globuline, dagegen aber eine exzessiv ausgeprägte Dachgiebelform der Mittelgruppenglobuline durch ein hohes Beta". Demzufolge soll der eiweissreiche Subarachnoidalliquor für die liquoreigenthümliche Proteinkonstellation verantwortlich sein (SCHÖNENBERG 736, GEINERT 286 u. Mitarb., CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb.). Der Subarachnoidalliquor soll, da er dem Hirngewebe am nächsten liegt, mit dem Stoffwechsel des Zentralnervensystems eng im Zusammenhang stehen und die Beta-Globuline sollen ihren Ursprung aus dem Zentralnervensystem nehmen (DELANK 167, CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb., HABECK 326). HABECK 326 fand allerdings keinen Unterschied im Beta-Globulingehalt bei fehlender oder vorhandener Ventrikelfüllung im Pneumencephalogramm und somit im subarachnoidalen oder ventrikulären Liquor. Die Beta-Globulinerhöhung bei hirnatrophischen Prozessen führt er auch nicht (wie GEINERT 286 u. Mitarb.) auf veränderte Strömungsverhältnisse, sondern auf Veränderungen im zentralnervösen Stoffwechselgefüge zurück. Er hält es sogar für möglich, dass ein "durchschnittlich zu grosser Anstieg der Beta-Globuline in cranialer Richtung" durch das relativ häufige Vorkommen von Liquorsyndromen mit Beta-Globulinerhöhung vorgetäuscht werde. Doch sind sich alle Untersucher

darüber einig, dass in der letzten Liquorportion einer Pneumencephalographie die jeweiligen Stoffwechselabläufe des Zentralnervensystems ihre stärkste Ausprägung finden. Einen Hinweis zur Erklärung der relativen Beta-Globulinerhöhung in der letzten Liquorportion haben HOFFMANN 372 u. Mitarb. gegeben, die bei der Elektrophorese von Hirngewebsextrakten "die Beta-Fraktion in der Rinde höher und die Alpha- und Gamma-Fraktion niedriger als im Mark" fanden.

Weitere Differenzierung der Fraktionen. Hilfsmethoden
(Immunelektrophorese des Liquors, Agarelektrophorese des Liquors,
Elektrophorese der Proteine aus Hirnextrakten, radioaktive Isotope,
Enzyme, Aminosäuren)

Eine eingehende Beschäftigung mit sämtlichen Methoden der derzeitigen Liquorforschung ist nicht unsere Aufgabe; längst nicht alle haben eine Bedeutung für die klinisch-praktische Liquordiagnostik gewinnen können, ihre Anwendung ist auf wenige Speziallaboratorien beschränkt, dies gilt zum Beispiel für die Fraktionierung mit der Ultrazentrifuge (FRANTZEN 253 u. Mitarb.). Der theoretischen Liquorforschung haben sie aber neue Gesichtspunkte geben können und eine vertiefte Beschäftigung mit einigen speziellen Problemen ermöglicht. Ihre wichtigsten Ergebnisse werden in den jeweiligen Kapiteln besprochen; an dieser Stelle sollen lediglich die Methoden, die mit der Elektrophorese einen inneren Zusammenhang haben, erwähnt und einige Untersucher, die mit ihnen arbeiten, genannt werden.

Bei der Elektrophorese der Proteine aus Hirnextrakten besteht eine zusätzliche Schwierigkeit darin, eine Denaturierung während der Extraktion zu vermeiden. Nach der Extraktion werden die Eiweisskörper zentrifugiert und gegen Membranfilter eingeeengt (DITTMER 202). STEGER 784 befasste sich als erster mit der Elektrophorese der Hirneiweisse, KAPS 416 teilte als erster fassbare Resultate mit; er fand in den Gewebsextrakten bei Hirnödemen eine Albumin-, eine Gamma-Globulin-, zwei Alpha-Globulin- und zwei Beta-Globulinfraktionen. DEMLING 172 u. Mitarb. konnten 2-3 Albuminfraktionen, zwei Alpha-, einen Beta- und einen Gamma-Anteil darstellen. HOFMAN 372 und SCHINKO konnten neun Fraktionen entsprechend ihrer Wanderungsgeschwindigkeit abtrennen; eine Vor-, eine Albumin-, zwei Alpha-Globulin, drei Beta-Globulin- und zwei Gamma-Globulinfraktionen. Der relativ höhere Gehalt der Beta-Globuline in der Hirnrinde ist bereits erwähnt worden; allgemein zeigte sich im Hirngewebe eine ähnliche Verteilung der Globuline wie im Liquor und ausserdem die Vorfraktion, die im Serum normalerweise garnicht dargestellt wird. Nach BAUER 50 und BOESCHE weist der Liquor auch hinsichtlich

seiner Zusammensetzung aus niedermolekularen ninhydrinpositiven Substanzen eine grössere Ähnlichkeit mit dem Hirngewebe als mit dem Serum auf. LOWENTHAL 498,504 und KARCHER 417,420 fanden mit Hilfe der Agar-Elektrophorese in wasserlöslichen Hirnextrakten die Albumine geringer und die Vorfraktion und die Alpha-Globuline höher als im Liquor. Im Agarmedium können 10-16 Proteinbanden von Hirngewebeextrakten getrennt werden und ihre relativen Mobilitäten mit der Mobilität bestimmter Serumproteine verglichen werden (LOWENTHAL 493,494, LOWENTHAL 498,499 u.Mitarb., GERHARDT-HANSEN 290 u.Mitarb., BAUER 47,48,52 u.Mitarb.). Den hohen Gehalt an Beta-Globulinen in den Hirnextrakten früherer Untersucher führt BAUER 48 auf die Beimengung von Haemoglobin aus zerstörten Erythrozyten zurück; er beschreibt ein Extraktionsverfahren, das diesen Fehler weitgehend vermeidet. Die präparative Trennung von Proteinextrakten aus Hirngewebe kann zur Herstellung von Antiseren benutzt werden und somit einen neuen Zugang zur Klärung der Frage nach der Herkunft der Liquoreiweisskörper bilden. Bei Patienten mit multipler Sklerose oder subakuter sklerosierender Leukoencephalitis fand LOWENTHAL 497 mit der Agarelektrophorese in wasserlöslichen Hirnextrakten einen ähnlich excessiven Anstieg der Gamma-Globuline wie im Liquor cerebrospinalis. Beim Vergleich der relativen Beweglichkeiten zeigen die vermehrten Gammaglobuline eine auffallende Übereinstimmung. LOWENTHAL 497 hält seine eigenen Untersuchungen für einen verheissungsvollen Anfang.

Wie wir einleitend festgestellt haben, sind die elektrophoretisch oft so homogen erscheinenden Proteinfractionen recht inhomogene Gruppen chemisch und hinsichtlich ihrer Herkunft und Funktion unterschiedlicher Eiweisskörper. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass schon in den ersten Arbeiten über die Liquorelektrophorese eine weitere Differenzierung der Fractionen gefordert wird (STEGER 784, BAUER 46). STEGER hat zu diesem Zweck ein eigenes Gerät für die Konvektions-Elektrophorese entwickelt (SCHALTENBRAND 688). Weitere chemische Fraktionierung des Albumins ergab als Ursache seines vermeintlichen Kohlenhydratgehaltes die Beimischung eines Seroglycoids (SCHULTZE zit. nach BAUER 46). Mit Hilfe spezieller elektrophoretischer Verfahren und insbesondere Anfärbungen gelang es, die proteingebundenen Lipide und Kohlenhydrate des Liquor cerebrospinalis darzustellen. Immunchemische und immunologische Methoden nahmen sich zuerst der Gamma-Globuline an, deren Uneinheitlichkeit vom Serum her bekannt war (WUHRMANN 870, UNDERLY und NICOLA). So begann man, in dieser Fraktion verschiedene Antikörper nachzuweisen (NEURATH 562 u.Mitarb., LENNARTZ 485).

Neue Unterfraktionen, die mit der Papierstreifenelektrophorese nicht dargestellt werden konnten, erbrachte die Verwendung neuer Trägermedien, das Agar- und das Stärke-Gel. Mit der Stärke-Gel-Elektrophorese konnten PERT 589 u.Mitarb. ein 3. und 4.Präalbumin und ein langsam wanderndes Gamma-

Globulin zusätzlich darstellen. KUTT 455 u. Mitarb. fanden mit dieser Methode bei neurologischen Erkrankungen vier Fraktionen, die im normalen Liquorpherogramm nicht vorkommen. Eine grössere Verbreitung hat die von GRABAR 304 u. Mitarb. eingeführte und von WIEME 861, 862 und von WIEME 863 u. Mitarb. zur Mikromethode auf Objektträgern abgeänderte Agar-Gel-Elektrophorese erlangt. Nach relativ kurzer Einengungszeit trägt man die konzentrierte Proteinlösung in der Mitte des Agarplättchens auf und lässt es in den Gar diffundieren; denn gegen eine starke zur Kathode gerichtete Elektrosomose wandern nur die Präalbumine, Albumine und Alpha-Globuline zur Anode, die Beta-, Tau- und Gamma-Globuline zur Kathode. PETTE 604 benötigt zur Mikroelektrophorese im Agar-Gel nur 1 ml Liquor von normalem Eiweissgehalt. Ein Vorteil der Agar-Gel-Elektrophorese liegt in der schärferen Auftrennung der Proteinfractionen insbesondere der Gamma-Globuline (KARCHER 418, 420 u. Mitarb., LOWENTHAL 498, 499 u. Mitarb., BOOIJ 98, van der HELM 821, BAUER 47). PETTE 604 konnte regelmässig eine zweite Gamma- und eine zweite Tau-Fraktion darstellen. Ausser der schärferen Auftrennung der Fraktionen, der Darstellung von Unterfraktionen der Gamma-Globuline im normalen Liquor und dem Nachweis neuer Unterfraktionen bei multipler Sklerose und Leukoencephalitis (LOWENTHAL 499, 503, UZUNOV 819) gelingt es mit der Agarelektrophorese, die relativen Mobilitäten der Fraktionen exakt zu messen. Dies erwies sich bereits als wertvoll zur Charakterisierung der Proteinfractionen aus Hirnextrakten. Weiter besteht im Agarmedium nach erfolgter Elektrophorese die Möglichkeit, immunochemische Reaktionen auszuführen oder Enzyme nachzuweisen. Nach LOWENTHAL 497 sind die quantitativen Unterschiede zur Papiarelektrophorese gering, im Agarpherogramm ist der Beta-Globulingehalt etwas niedriger, der Alpha-Globulingehalt dafür etwas höher als im Papierpherogramm des Liquors.

Van der HELM 822 u. Mitarb. und LOWENTHAL 500, 505, 506 u. Mitarb. haben eingeengtes Liquorprotein mit der Objektträgermethode von WIEME 861 in Agar-Gel elektrophoretisch aufgetrennt und anschliessend Enzymuntersuchungen ausgeführt. Die recht widerspruchsvollen Ergebnisse lassen den Untersuchungen der Liquorenzyme aber zur Zeit noch keine klinische Bedeutung zukommen.

Nachdem es KABAT 395 u. Mitarb. 1948 gelungen war, immunochemisch Albumin und Gamma-Globulin des Liquors quantitativ zu bestimmen, konnte in immunochemischen Studien mit der Agardiffusionstechnik nach OUCHTERLONY die immunologische Identität der Gamma-Globuline des Liquors und des Serums (BURTIN 119 und POCIDALO), später des Albumins und der Gamma-Globuline von Liquor und Serum (FRICK 259) und ebenso des Alpha₁-Glykoproteins und des Beta₁-eisenbindenden Globulins (FRICK 270 u. Mitarb.) nachgewiesen werden. GRABAR 302 und WILLIAMS haben die elektro-

phoretische Auftrennung eines Proteingemisches in einem Gel mit einer immunologischen Methode, der Präzipitationsreaktion, kombiniert. Nach erfolgter elektrophoretischer Trennung eines Proteingemisches in Agar- oder Stärke-Gel lässt man von der einen Längsseite ein spezifisch gegen die einzelnen Proteinbestandteile gerichtetes präzipitierendes Antiserum in das gleiche Gel eindiffundieren. GRABAR 305 u. Mitarb. selbst bezeichneten diese Methode als "immuno-elektrophoretische Analyse". Lässt man nach erfolgter Agarelektrophorese eines normalen Serums ein gegen menschliche Plasmaproteine gerichtetes Antiserum von der Seite eindiffundieren, so erhält man je nach dem verwendeten Immunserum bis zu 30 Präzipitationslinien als Ausdruck stattgefundener Antigen-Antikörper-Reaktionen. Diese Methode gestattet eine weitere Differenzierung der bisher bekannten Eiweissfraktionen in Unterfraktionen, denen Präzipitationslinien entsprechen.

In einem scheinbaren Widerspruch zur Papierelektrophorese, mit der sich im Liquor zwei Fraktionen mehr als im Serum darstellen lassen, stehen die Ergebnisse der Immunelektrophorese; auch bei noch so minutiöser Technik weist der Liquor cerebrospinalis im Vergleich zum Serum immer eine geringere Anzahl Präzipitationslinien auf. GAVRILESCO 283 u. Mitarb. und GRABAR 303 u. Mitarb. wiesen mit Antiseren gegen menschliche Serumeiweisskörper im normalen Liquor bis zu 17 Unterfraktionen nach; die Hauptunterschiede zum Serum waren eine schneller als Albumin wandernde Fraktion, ein langsam wanderndes Gamma-Globulin von niedriger Konzentration und ein in grosser Menge vorkommendes Beta₂-Globulin mit zwei Konzentrationsmaxima. Mit der beschriebenen Diffusionstechnik und mit Absorptionsstudien gelang es wiederholt Forscherteams immunologisch neue Unterfraktionen im Liquor nachzuweisen (BURTIN 115, 118, CLAUSEN 134, 135); oft musste die Meinung, eine Komponente käme im Liquor nicht vor, revidiert werden: von der von GAVRILESCO 283 für einheitlich gehaltenen Präalbumin oder Rho-Protein genannten Präzipitatlinie wandert nach SCHEIFFARTH 709 noch eine X₁ genannte Präzipitatlinie, das von BURTIN 118 vermisste Alpha₂-Makroglobulin konnten FRICK 263 und später BERG 65 u. Mitarb. aufzeigen; ebenso stellte FRICK 263 das Alpha₂- und das Beta₁-Lipoprotein zum erstenmal im Liquor dar. Das letzte Beispiel sei das Beta_{1c}-Globulin; DENKCER 187 und SWAHN konnten es nur gelegentlich in pathologischen Liquores feststellen, BAMMER 22, 23 sah es hingegen regelmässig in frischen Liquores. Der Gehalt dieses als Komplementkomponente aufgefassten Globulins ist unter anderem von der Art der Einengung abhängig: nach Einengung durch Unterdruck (MIES 545) ist es höher als nach Einengung desselben Liquors durch Überdruck.

Die meisten Untersucher bestätigen, dass die von ihnen gefundenen Unterfraktionen des Liquors mit den entsprechenden des Serums immunologisch identisch sind (SCHULTZE 751, 752, BURTIN 115, 118, D. PETTE 603 und

STUPP, SCHEIFFARTH 709, DITTMER 202, FRICK 262, 263). Nach FRICK 263 sagt die immunologische Identität jedoch nichts aus über die Herkunft der Liquorproteine aus dem Serum; die Markierung mit radioaktiven Isotopen kann in dieser Frage viel mehr leisten. Bei immunologischer Identität können Eiweisskörper Unterschiede in den prosthetischen Gruppen und damit in den Wanderungsgeschwindigkeiten aufweisen (SCHULTZE 752). Neben dem höheren Präalbumingehalt und der geringeren Anzahl Unterfraktionen gilt seit GAVRILESCO 283 u. Mitarb. die kathodisch geschwärzte oder doppelgebogene Beta₂-Globulinlinie als charakteristisch für das Immunopherogramm des Liquors; FRICK 262 schlug deswegen vor, sie Beta_L zu nennen. Nach D. PETTE 603 und STUPP unterscheiden sich die immunologisch identischen und deshalb eine Präzipitationslinie bildenden Fraktionen Beta₁ und Tau durch ihren Gehalt an Neuraminsäure; die schnell bewegliche, als Beta₁-Globulin bekannte und mit dem Serumtransferrin identische Komponente enthält im Gegensatz zu dem in der sogenannten Tau-Fraktion langsamer wandernden Transferrin enzymatisch abspaltbare Neuraminsäure. Diese Veränderungen, die sich elektrophoretisch in einer Verlangsamung der Wanderungsgeschwindigkeit äussern, wird auf eine partielle Denaturierung der Eiweisskörper zurückgeführt (HEREMANS 352). Der zweifache Bogenverlauf der Beta_L-Linie soll nach Einengen durch Ultrafiltration deutlicher sein als nach Lyophilisation (BURTIN 118). Die beiden Transferrine haben nach CLAUSEN 141 u. Mitarb. die gleiche Eisenbindungsfähigkeit. Die Wanderungsgeschwindigkeit der Alpha₁-Glykoproteine im Liquor und im Serum ist durch die Abspaltung von Neuraminsäure ebenfalls unterschiedlich (SCHULTZE 752 u. Mitarb.). Andererseits ist die Beweglichkeit des Präalbumins und Albumins im Liquor grösser als im Serum. Auf diesem Gebiet verspricht die Zusammenarbeit von Chemiker und Biologen fruchtbare Ergebnisse.

Sehr umstritten sind für den Liquor spezifische Fraktionen oder Präzipitationslinien, die im Plasma oder Serum nicht nachweisbar sind. GAVRILESCO 283 u. Mitarb., BURTIN 118 und SCHEIFFARTH 709 u. Mitarb. hielten die mit Immunseren gegen menschliches Serum gefundenen Proteine im Liquor für identisch mit den Serumeiweisskörpern und die Unterschiede für nur quantitativ. Von den 16 Präzipitationslinien, die CLAUSEN 133, 134-136, CLAUSEN 138, 139, 141 u. Mitarb. mit Immunseren gegen menschlichen Liquor gefunden hatten, konnten sie im Beta- und im Gamma-Globulinbereich je eine Bande darstellen, die im Serum desselben Patienten nicht vorkommen. Auch DENCKER 150 und DENCKER 157, 158 und SWAHN zeigten im Liquor von Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen im Bereich der Gamma-Globuline eine und im Bereich der Beta-Globuline bis zu zwei Banden, die im Serum nicht nachweisbar waren. Ähnliche Ergebnisse erzielten SVENNILSON 709 u. Mitarb., LATERRÉ 431 u. Mitarb., die acht bis neun liquoreigene Komponenten feststellten, von denen sich X-Gamma und X-Beta₂ nach Absorption mit

Normalserum im Liquor am deutlichsten darstellten. CHEVANC 131 u. Mitarb., STEIN 789 u. Mitarb., FRICK 263, 264 und GALLI 239A u. Mitarb. haben hingegen auch mit Antiseren gegen menschlichen Liquor keine liquoreigenen Komponenten finden können. Mit Immunseren gegen Liqueureiweiss konnten McPHERSON 459 u. Mitarb. im Bereich der Gamma-Globuline neben dem mit dem Serum-Gamma-Globulin identischen "major"-Gamma-Globulin eine für den Liquor spezifische Fraktion darstellen (sogenanntes Gamma-C). HOCHWALD 365-367 u. THORBECKE nannten dieses "Spurenprotein" Gamma-_{trace}-Protein. Sie fanden es aber auch gelegentlich im Serum. Ausserdem sahen sie noch ein Beta-_{trace}-Protein, das sich nicht im Serum darstellen lässt, wohl aber im Urin, Ascites und Colostrum (HOCHWALD 365-367 und THORBECKE). Mit Immunseren gegen menschliche Liqueureiweisskörper hat FRICK 232 diese Ergebnisse bestätigen können. Die besonderen Proteine lassen sich nach FRICK 232 nur mit Immunseren gegen Liquor nachweisen, im Serum kommt das Beta-_{trace}-Protein überhaupt nicht vor, das Gamma-_{trace}-Protein kann nur in seltenen Ausnahmen dargestellt werden. FRICK 232 hält die Beta- und Gamma-Globuline nicht für Liquorspezifisch, ihre relativen Konzentrationen seien aber im Liquor sehr viel höher als im Serum. Das Beta-_{trace}-Protein konnte er in acht, das Gamma-_{trace}-Protein in 21 von 26 normalen Liquores nachweisen, aber auch in pathologischen Liquores fand er beide in gleicher Häufigkeit. Für irgendeine Erkrankung spezifische Befunde lassen sich aus dem Verhalten der beiden Spurenproteine nicht entnehmen. Nach THORBECKE und Mitarb. wird das Gamma-_{trace}-Protein nicht vom Zentralnervensystem gebildet.

Während in normalen Liquor die Zahl der Präzipitationslinien deutlich geringer als im Serum ist (SCHEIFFARTH 708 u. Mitarb., FRICK 262, 263, DENCKER 189, 190, URSING 816 u. Mitarb.), zeigt das abnorme Auftreten von sonst nicht im Liquor vorkommenden Komponenten das Vorliegen einer Schrankenstörung (HEREMANS 352, DENCKER 183, DENCKER 189, 190 u. Mitarb.). Das Immunopherogramm des Liquors kann dann praktisch mit dem des Serums übereinstimmen (HEREMANS 352), das Präalbumin und das doppelbo-gige Beta_L-Globulin treten zurück, wohingegen Alpha₂-Makroglobuline sich relativ vermehren und Gamma_{1A}- und Gamma_{1M}-Globuline und Beta₁-Lipo-proteine elektrophoretisch erst erfassbar werden. Während sie in normalem Li-quor nur bis zu 17 Präzipitationslinien darstellen konnten, davon regelmässig nur 13-14, zeigten DENCKER 157 und SWAHN in pathologischen Liquores insge-samt 36 verschiedene Proteine auf, von denen aber nicht annähernd so viele in ein und demselben Liquor gleichzeitig dargestellt werden können. Sie fanden unter anderem im Liquor Fibrinogen, das FRICK 263, 264 nicht nachweisen konnte, - allerdings nur bei einigen intracraniellen Tumoren (BROONESTAM 105 u. Mitarb., DENCKER 157 u. Mitarb.).

Bei subakuten und chronischen Entzündungen des Gehirns und seiner Häu-

te findet sich vor allem eine abnorme antigenische Zusammensetzung der Gamma-Globuline. FRICK 262 fand bei multipler Sklerose und Neurosyphilis ein zweites langsamer wanderndes Gamma-Globulin mit partieller Identität mit dem normalen Gamma-Globulin. Die Gamma- $_{1A}$ - und die Gamma- $_{1M}$ -Globuline wurden bei der multiplen Sklerose und bei der subakuten Leukoencephalitis (LOWENTHAL 501 u. Mitarb., LATERRÉ 477 u. Mitarb.) und die Beta- $_{2M}$ -Globuline wurden bei der Trypanosomiasis (MATTERN 532, 533, COLLOMB 145 u. Mitarb.) nachgewiesen. Im Unterschied zu der ausschliesslichen Vermehrung des anodischen Teils der Gamma-Globuline bei Hirntumoren sahen DENCKER 151 u. Mitarb. eine Zunahme der Gamma $_E$ - und der Gamma $_C$ -Globuline nur bei der multiplen Sklerose. Besonders interessant ist die Tatsache, dass bei degenerativen und mit einer Hirnatrophie einhergehenden Erkrankungen eine noch intensivere Verlangsamung der Wanderungsgeschwindigkeit des Transferrins und einiger anderer schon physiologischerweise einer Mobilitätsverschiebung unterworfenen Unterfraktionen beobachtet wird (HEREMANS 352). Die sparsamen Mikromethoden lassen eine weitere Verbreitung der immunoelektrophoretischen Analyse in der theoretischen Liquorforschung gerechtfertigt erscheinen. Nachdem SCHEIDEGGER 705, 706 die Anwendung von Objektträgern empfohlen hatte, überschichten WIEME 863 und RABAEY Objektträgerdeckgläsern mit dem Gel. Die Objektträgermethode nach SCHEIDEGGER wird in der Liquordiagnostik bevorzugt, DENCKER 157 u. Mitarb. benutzen die von HEREMANS 351 angegebene Modifikation.

Da sie in vielen Fällen einen pathologischen Liquorbefund nur mit der Immunoelektrophorese und nicht mit der gewöhnlichen Papierelektrophorese oder der Agarelektrophorese erhalten konnte, messen DENCKER 157 und SWAHN diesem Verfahren eine grosse Bedeutung bei. LOWENTHAL 497 hält die Immunoelektrophorese für besonders nützlich für das Stadium der Alpha- und Beta-Globuline, im Gamma-Globulinbereich seien hingegen von der Agarelektrophorese mehr Informationen zu erwarten.

In dem Bestreben, die Liquoreiweisskörper weiter zu differenzieren, ist bald nach Einführung der Papierelektrophorese in die praktische Liquordiagnostik auch die Zusammensetzung der Eiweisskörper aus ihren einzelnen Bausteinen, den Aminosäuren, erforscht worden. KAZMEIER 423, 421, 422 konnte mit der zweidimensionalen Verteilungschromatographie im Liquorhydrolysat die gleichen Aminosäuren nachweisen wie im Serumhydrolysat; einige Aminosäuren, nämlich Histidin, Leucin und Isoleucin, waren im Liquor relativ mehr aufzuweisen als im Serum. Diese Resultate wurden von ESSER 229 und HEINZLER mit der mikrobiologischen Methode bestätigt und für die genannten drei Aminosäuren wurde in den beiden verschiedenen Körperflüssigkeiten ein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt. SCHÖNENBERG 739 und WALKER 840, 841 u. Mitarb. haben mit der zweidimensionalen Papierchromatographie im Liquor

im Wesentlichen die gleichen freien Aminosäuren darstellen können wie im Serum; nur der Glutamingehalt weist die gleiche Konzentration wie im Serum auf und liegt im Verhältnis zu den übrigen Aminosäuren des Liquors sehr hoch, da die freien Aminosäuren im Serum 5-6 mg% Stickstoff, im Liquor hingegen nur 1 mg% Stickstoff betragen (ESSER 229). Auffällig ist besonders der relativ hohe Gehalt freier Aminosäuren im Liquor bezogen auf den Gesamteiweißgehalt, die absolute Menge ist im Liquor allerdings erheblich geringer als im Serum.

Mit der Liquorchromatographie lassen sich aber bei neurologischen Erkrankungen keine signifikanten qualitativen oder quantitativen Unterschiede herausarbeiten, ihre diagnostische Bedeutung wird deswegen als gering angesehen (WALKER 841 u. Mitarb., BAUER 50 und BOESCHE, SCHÖNENBERG 739, 740, KNAUFF 434, KNAUFF 435, 437 u. Mitarb.). So hat diese Methode -von seltenen Stoffwechselerkrankungen wie der Phenylketonurie (FERRARI 236, PERRY 588 u. Mitarb.) abgesehen- in die praktische Liquordiagnostik keinen Eingang gefunden.

Die einzelnen Fraktionen im normalen und pathologischen Liquor

Vor der Schilderung der grossen Liquorsyndrome und charakteristischer Liquorpherogramme bei einigen neurologischen Erkrankungen sollen noch einige Bemerkungen zur Bedeutung der einzelnen Fraktionen, ihre absolute und relative Erhöhung und Verminderung und ihre eventuelle qualitative Änderung unter pathologischen Bedingungen, vorangeschickt werden. Vermutungen über das Zustandekommen der charakteristischen Veränderungen sind bisher rein hypothetisch geblieben, sie sollen aber dennoch nicht unerwähnt bleiben. Über die Herkunft der Fraktionen orientiert zum Abschluss ein zusammenfassendes Kapitel. Ohne Einzelheiten vorwegzunehmen, wollen wir in diesem Zusammenhang schon den isolierten Erhöhungen der einzelnen Globulinfraktionen, die BAUER 40 als Alpha-, Beta- und Gamma-Typ bezeichnet und dem normalen Typ (N-Typ) und serumähnlichen (M-Typ) Liquorpherogramm gegenübergestellt hat, die hauptsächlichsten pathologischen Syndrome und Erkrankungen zuordnen.

Vorfraktion (Präalbumin)

Die Proteinkomponenten, die bei einem pH von 8,6 bei der elektrophoretischen Trennung der Körperflüssigkeiten und Organextrakte schneller als das Albumin wandern, werden meist Präalbumin oder Vorfraktion (V-Fraktion), aber auch Komponente X (FISK 245 u. Mitarb.) und Rho (GRABAR 305) genannt. Vereinzelt wurden vor dem Albumin wandernde Fraktionen schon in den frühen

elektrophoretischen Studien gefunden, so im Jahre 1942 in pathologischen Seren (in Frühstadien der Tuberkulose) von SEIBERT 756 und NELSON und von KABAT 391 u. Mitarb. in normalem Liquor. SCHEID 695 u. Mitarb. fanden 1944 in dem Inhalt einer Hirntumorcyste ebenfalls eine schneller als das Albumin wandernde Komponente.

Abgesehen von solchen vereinzelt und umstrittenen Beobachtungen beschrieben zuerst ESSER 225, 228 und HEINZLER und darauf mit einer gänzlich anderen Einengungsmethode BÜCHER 112, MATZELT und PETTE eine kleine vor dem Albumin wandernde Fraktion, die mit Präalbumin und V-Fraktion bezeichnet wurde. Gleichzeitig mit diesen papierelektrophoretischen Arbeiten erschienen Veröffentlichungen von FISK 245 u. Mitarb., die in 65 Fällen eine schneller als das Albumin wandernde sogenannte X-Fraktion und in 9 dieser 65 Fälle eine noch schneller wandernde X_1 -Fraktion fanden. Während bei BÜCHER 112 u. Mitarb. die V-Fraktion 4,4 % des Gesamteiweisses beträgt, liegt der Anteil der X-Fraktion bei 9 % und der Anteil der X_1 -Fraktion in den 9 beschriebenen Fällen bei 1 %. Mit ihren mikroelektrophoretischen Methoden gelang es EWERBECK 230 und LABHART 458 nicht, eine Vorfraktion darzustellen, wohl aber GRIES 318 u. Mitarb. mit dem Gerät von ANTWEILER. Ausserdem fanden mit der Papierelektrophorese CASPANI 125, EATON 211 und GARDNER, ROSSI 653 und SCHNEIDER und WALLENIUS 842 im Liquor keine Vorfraktion, obwohl ihnen bekannt war, dass andere Untersucher eine beschrieben hatten. Doch seit der Einführung der Papierelektrophorese gehört eine vor dem Albumin wandernde Komponente für die Mehrzahl der Untersucher zu den im normalen Liquor regelmässig vorkommenden Fraktionen: STEGER 783, 784, MIES 545 (6,4 %), ANTONINI 11, GRIES 318 (4,3 %), BAUER 40 (4,3 %), PIEPER 613, WAGENHOFER 839 u. Mitarb. (7,3 %), VAZQUEZ 823-825, KNAPP 431 (4,3 %), HOFMANN 370 (4,9 %); auch bei Kindern: DONNASIBILLA 203, FUJWARA 278 u. Mitarb., KOCH 439 u. Mitarb. (2,5 %) und LANZA 474 u. Mitarb. (7,6 %).

Seit Mitte der fünfziger Jahre gehört die Vorfraktion zu den selbstverständlichen Bestandteilen des Liquorpherogramms: BOOIJ 94 (1,3 % mit der freien Elektrophorese und 3,9 % mit der Papierelektrophorese), TANAKA 796 (1,5 %), R.M. SCHMIDT 721 (6,4 %), RIECHERT 639 und WEBER, MUMENTHALER 554 u. Mitarb. (4,4 %), FEUDEL 237 (4,3 %), H.-J. WEISE 850, 851, HABECK 328 (selten über 10 %).

Im Agarpherogramm des Liquors konnte LOWENTHAL 497 regelmässig ein Präalbumin darstellen, in wenigen Fällen auch ein zweites näher bei der Albuminfraktion. Bei Stärke-Gel-Elektrophorese des Liquors zeigen sich zwei gut vom Albumin abgesetzte Präalbuminfraktionen (DENCKER 157 u. Mitarb.). Auch mit immunoelektrophoretischen Methoden liessen sich Komponenten vor den Albuminen darstellen, unter anderem von GAVRILESCO 283 und BERG 65

(normalerweise eine Präzipitationslinie, in pathologischen Fällen zwei Linien).

Da sie im gewöhnlichen Serumpherogramm nicht zur Darstellung kommt, wurde die schneller als Albumin wandernde Komponente anfangs von den meisten Untersuchern für "liquorspezifisch" gehalten (KNAPP 431, KAFKA 408, RIECHERT 639, FEUDEL 237 u.Mitarb.). BÜCHER 112 hat selbst einschränkend bemerkt, "dass die V-Fraktion für Liquor spezifisch oder zumindest ein für Liquor spezifisches Artefakt" sei. Da ESSER 227, 228 und HEINZLER das zur Elektrophorese benötigte Protein als Rückstand einer Überdruckdialyse und BÜCHER 112 u.Mitarb. es als Rückstand nach Azetonfällung gewannen, hielten es ROSSI 653 und SCHNEIDER für möglich, dass es sich bei dem von ihnen nicht gefundenen Präalbumin um ein Kunstprodukt handelte, das im Zuge unkontrollierbarer Denaturierungen der Eiweisskörper entstehe.

Gleichlautende Befunde anderer Autoren, die mit den unterschiedlichsten Einengungsmethoden arbeiteten, konnten diesen Einwand entkräften (BAUER 40, PIEPER 613). Allerdings ist gerade die Höhe der Vorfraktion von den verwandten Methoden abhängig; dem Papierstreifen als Trägermedium erweisen sich bei der Darstellung der Vorfraktion die Membranfolie (K.H.MAIER 516) und das Agar-Gel (ALY 6) überlegen.

Die Liquorspezifität der Vorfraktion erschien manchen Untersuchern von Anfang an fragwürdig (SCHÖNENBERG 737). ESSER 225, 228 und HEINZLER vermuteten bereits, dass sie wahrscheinlich nur durch die geringe Konzentration im Serum nicht gefunden werden kann. Ähnliche Überlegungen stellten BAUER 44 und BÜCHER 112 u.Mitarb. an; BÜCHER 112 u.Mitarb. sahen wiederholt Andeutungen einer V-Fraktion in Oxalatplasma-Pherogrammen. GRASSMANN 307 u.Mitarb. haben bei der präparativen Elektrophorese auch im Serum Spuren einer vor dem Albumin wandernden Fraktion beobachten können. Eine solche Fraktion konnte noch HOCH 363-365 einige Male vom Serumalbumin abtrennen, HOCH 363 und CHANUTIN stellten sie mit einer besonderen Technik dar. Durch Auftragen einer grösseren als üblichen Serummenge gelang es PIEPER 613 und NIEDERHELLMANN 563, die Vorfraktion in jedem beliebigen Serum nachzuweisen. MUMMENTHALER 554 u.Mitarb. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Schliesslich wurde das Präalbumin auch quantitativ bestimmt; es beträgt im Serum 0,2-0,3 % (ALY 5), im Durchschnitt 0,5 % (ALY 6).

Die Frage, ob die in beiden Körperflüssigkeiten gefundenen Vorfraktionen miteinander identisch sind, wird nicht einheitlich beantwortet. FISK 245 u.Mitarb. verneinen sie, ALY 5 und NIEDERHELLMANN 563 finden jedoch Anhaltspunkte für die Identität. Die immunologische Identität ist von GRABAR 304 u.Mitarb., SCHULTZE 750, 751 u.Mitarb. und FRICK 263 bewiesen worden. Dennoch ist die Frage noch nicht endgültig geklärt (KNAPP 433); trotz der immunologischen Identität und der guten Übereinstimmung physiko-

chemischer Daten glaubt ALY 6 aus der eigenen Vorfraktionskonzentration im Liquor auf das Vorkommen einer liquoreigenen Komponente vor dem Albumin schliessen zu können. Die Frage nach der Identität der beiden Vorfraktionen umgreift ebenso diejenige nach ihrer Natur wie diejenige nach ihrer Herkunft. Ausser im Liquor und im Serum werden vor dem Albumin wandernde Komponenten im Augenkammerwasser (von SALLMANN 662 und MOORE), in der Gelenkflüssigkeit (SCHÜRCH 754 u.Mitarb.) und im Hirnextrakt BOOIJ 96) nachgewiesen. Nach SCHÜRCH 754 u.Mitarb. ist eine dem Albumin vorausseilende Komponente der Gelenkflüssigkeit die Hyaluronsäure, eine zweite näher beim Albumin wandernde Komponente ist ihrer Natur nach noch nicht aufgeklärt, es könnte sich um eine Hyaluronsäure von einem anderen Polymerisationsgrade handeln. Bei der Vorfraktion im Liquor könnte es sich ebenfalls um einen Hyaluronsäure-Eiweisskomplex handeln (STEGE 784); experimentelle Studien von PIEPER haben diese Ansicht widerlegt. Die Vorfraktion des Liquor cerebros spinalis ist kein Mucoprotein, sondern ein Eiweisskörper mit geringem Hexosamin- und hohem Tryptophangehalt (ALY 4). SCHULTZE 751, 752 u.Mitarb., die zu ähnlichen Ergebnissen kamen, nannten diese Komponente deswegen "tryptophanreiches Präalbumin". Nach BAUDOUIN 35-37 u.Mitarb. enthält die schneller als das Albumin wandernde Fraktion sowohl eine Lipoprotein- als auch eine Glycoproteinkomponente, FRICK 265 konnte jedoch keine Glycoproteide in der Vorfraktion nachweisen. Die chemische Aufklärung ergab auch, dass das tryptophanreiche Präalbumin nur insgesamt 1,3 % Kohlenhydrate enthält (WUHRMANN 872 u.Mitarb.). Die Fraktion Rho_1 nach GRABAR entspricht dem tryptophanreichen Präalbumin, während die Komponente Rho_2 lipoidhaltig ist und einen Teil der Alpha_1 -Lipoproteine entspricht, deren erhöhte elektrophoretische Beweglichkeit auf peripher freigelegte Fettsäuregruppen zurückgeführt wird (SCHULTZE 749 u.Mitarb.). Beide Komponenten wandern bei der Immunoelktrophorese im Agar-Gel vor dem Albumin, während die einfache Elektrophorese des Serums im Stärkegel sogar drei Komponenten erkennen lässt. Über die physiologische und pathologische Bedeutung der Präalbumine im Serum gibt es bisher nur wenige Veröffentlichungen (ALY 5, ALY 9 u.Mitarb., ALY 8 und NIEDERHELLMANN, SCHULTZE 749).

Eine grössere Bedeutung haben die pathophysiologischen Veränderungen der Vorfraktion in der Liquordiagnostik gewonnen. Am auffallendsten ist die schon von GRIES 318 u.Mitarb. beobachtete Tatsache, dass das Präalbumin bei höherem Eiweissgehalt des Liquors relativ niedriger wird und schliesslich nicht mehr zur Darstellung gelangt. BAUER 47 kann dies bestätigen, findet daneben aber keine andere Korrelation zu bestimmten pathologischen Zuständen.

HABECK 331 hat sich mit der reziproken Relation zwischen Gesamteiweissgehalt und Höhe der Vorfraktion in der anderen Richtung beschäftigt. In

einer eingehenden Studie beschreibt er Gesamteiweiss-Verminderung im Liquor cerebrospinalis, die indirekt proportional zu einer Vermehrung der Vorfraktion ist. Dabei ergibt sich keine Bevorzugung bestimmter zentralnervöser Erkrankungen, sondern eine Vielzahl Affektionen mit "Defektbildungen an den für die Liquorbereitung massgeblichen sekretorischen und resorbierenden Strukturen". Das reciproke Verhalten der Vorfraktion zum Gesamteiweiss ist zuvor in der Dissertationsschrift von A. HOFMANN 370 aus der Würzburger Universitäts-Nervenklinik beschrieben worden. HOFMANN 370 fand eine hohe Vorfraktion bei hirnatrophischen Prozessen, postkommotionellen Zuständen, Arteriosklerosen, degenerativen Erkrankungen, Tumoren und Patienten mit neuro-vegetativen Syndromen. Eine Erhöhung der Vorfraktion war meist mit einer Vermehrung der Beta-Globuline und einer Verminderung des Gesamteiweisses kombiniert. Einen solchen Befund ergibt meist die Cisternenpunktion bei dem Syndrom des "subnormalen Liquor". Nach SCHALTENBRAND 687 soll die Vorfraktion für die Aufrechterhaltung eines konstanten onkotischen Druckes im Liquorraum verantwortlich sein. ALY 4 behauptet, dass der absolute Gehalt der Vorfraktion im Liquor unabhängig vom Liquorgesamteiweiss und unabhängig von der Höhe des Präalbumins im Serum (ALY 6) konstant bleibt. Daraus folgert er, dass eine eigene Regulation der Vorfraktionskonzentration vorliegt oder sogar eine zusätzliche liquoreigene Vorfraktionskomponente anzunehmen ist.

Wie wir in einem besonderen Kapitel ausführlich behandelt haben, ist das Verhältnis der einzelnen elektrophoretisch darstellbaren Fraktionen zueinander in den verschiedenen Höhen der liquorführenden Räume sehr unterschiedlich. Die grösste Änderung erfährt dabei die Vorfraktion, deren Konzentration im Ventrikelliquor am höchsten ist und in apico-caudaler Richtung abnimmt (zuerst STEGER 783, 784, ebenso TONINI 809 u. Mitarb., DELANK 166, BAUER 44, 47, H.-J. WEISE 851, R. M. SCHMIDT 731 u. Mitarb., VYMAZAL 831, GOLDSTEIN 295 u. Mitarb., ALY 6 und BOOIJ 94). STEGER 784 und ebenso C. SCHMIDT 719 und MATIAR haben aus den relativen Fraktionswerten und dem Gesamteiweissgehalt den Fraktionswert in mg% errechnet und damit zeigen können, dass die Vorfraktion von lumbal nach zisternal (respektive ventrikulär bei STEGER 784) nicht nur relativ, sondern absolut zunimmt. Dieses Verhalten der Vorfraktion versucht STEGER 784 durch eine besondere sekretorische Leistung des Plexus chorioideus zu erklären (BAUER 46, SCHÖNENBERG 740). Auch R. M. SCHMIDT 723, R. M. SCHMIDT 731 u. Mitarb. machen "besonders strukturierte Zellelemente" im Bereich des Plexus chorioideus für die Entstehung der Vorfraktion verantwortlich. Nach FISK 245 u. Mitarb. und nach DONNASIBILI 203 stammt das von ihnen X-Fraktion genannte Präalbumin aus dem Zentralnervensystem. Aus seinen elektrophoretischen Studien am Hirngewebe schliesst BOOIJ 96, dass das Präalbumin aus dem Hirn stammt. Nach LOWENTHAL 497 zeigt die Agarelektrophorese im Hirngewebsextrakt oft eine oder zwei Präalbumin-

Fraktionen mehr als im zugehörigen Liquor. Er fand Präalbumine auch in anderen Gewebsextrakten (zum Beispiel im Prostatagewebe). Aus dem hohen Gehalt des Liquors an Präalbumin folgert er, dass diese Flüssigkeit dem Gewebe näher steht als das Serum. Wahrscheinlich kommt HABECK 331 mit seinen Vorstellungen den tatsächlichen Vorgängen am nächsten. Auch ihm leuchtet es ein, dass die Präalbumine vorwiegend im Ventrikelbereich gebildet werden; da die Moleküle aber relativ klein sind, werden sie im Laufe der Liquorpassage besonders schnell wieder resorbiert. Der für andere Eiweisskörper (Albumine und Gamma-Globuline) von FRICK 271 und SCHEID-SEYDEL mit Radioisotopenversuchen aufgezeigte Nachstrom in den unteren Liquorräumen spielt für die Vorfraktion quantitativ keine Rolle.

HABECK 331 hat bei cerebralen Anfallsleiden und verschiedenen hirnatrophischen Prozessen lumbale Liquores mit erhöhter Vorfraktion bei normalen oder verminderten Gesamteiweisswerten gefunden. Er vermutet, dass diesen Beobachtungen Defekte der Plexus chorioidei und der an die Liquorräume grenzenden Anteile zugrunde liegen. Diese Defekte sollen bei normaler Geschwindigkeit der Liquorpassage eine mangelhafte Resorption von Wasser und Vorfraktion zur Folge haben. Ausser bei einem Krampfleiden und unmittelbar nach einer Elektroschockbehandlung (MACHETANZ 509, HABECK 320, 328) wurde eine Vermehrung der Präalbumine bei malignen Hirntumoren gefunden (WAGENHOFER 839 u. Mitarb.).

Der Verminderung und dem Fehlen der Vorfraktion kommt keine spezifische diagnostische Bedeutung zu. LEONOWICH 486 u. Mitarb. haben das Fehlen des Präalbumins bei der multiplen Sklerose beobachtet. Meist fügt sich die Verminderung der Vorfraktion in ein Syndrom mit Veränderung anderer Anteile des Liquorperogramms ein. Die von ALDERSHAUSE 572 u. Mitarb. und von MATIAR 527 u. Mitarb. beobachtete Verminderung der Vorfraktion und der Beta₂-Fraktion bei Meningitis und schliesslich die Vermehrung der beiden Fraktionen mit Restitution der Krankheit lässt sich gut vereinbaren mit dem Syndrom des Mischperogramms und der damit verbundenen Vorstellung von gestörten und wiederhergestellten Permeabilitätsverhältnissen (BAUER 46). Ebenso ist das Fehlen der Vorfraktion beim Stopliquor (STEGE 785, R. M. SCHMIDT 724) durch Beimischung vorfraktionsarmen Serums zu erklären.

Albumin

Im Liquor erweist sich das Albumin ebenso wie im Serum bei elektrophoretischer Trennung als die grösste Fraktion. Schon vor der Einführung der Elektrophorese in die Liquorforschung unterteilte man die Liquoreiweisskörper in Albumin und Globuline. Mit unzulänglichen Einengungsmethoden war in normalem Liquor elektrophoretisch nur Albumin nachweisbar, Globuline hingegen in

pathologischen Liquores (BOOIJ 90, 91). Auch LABHART 458 u. Mitarb. konnten in normalen Liquores nur Albumin und eine undifferenzierte Globulinfraktion darstellen. So wurde der Albumingehalt des Liquors anfänglich für höher gehalten als derjenige des Serums (LABHART 458). Nach der Einführung des Papiers als Trägermedium und nach der Entwicklung besserer Konzentrationsmethoden ist die elektrophoretische Differenzierung der Liqueureiweisskörper genauer geworden. Seitdem liegen bei allen Untersuchern die Normalwerte für Liquoralbumin etwas unterhalb derjenigen für Serumalbumin (vergleiche Tabelle der Normalwerte). Parallel zu den Gesamteiweisswerten und im Gegensatz zu der Höhe der Vorfraktion nimmt der Albumingehalt von den Ventrikeln über die Cisterna cerebello-medullaris zum Lumbalkanal um durchschnittlich 4 % zu (A. HOFFMANN 370, C. SCHMIDT 719 und MATIAR).

Proteinchemisch ist das Serumalbumin durch das Fehlen prosthetischer Kohlenhydratgruppen charakterisiert; sein Molekulargewicht streut zwischen 65000 und 99000 (SCHULTZE 750 u. Mitarb.). BAUER 45, FRICK 265 und KARCHER 419 u. Mitarb. haben nach elektrophoretischer Trennung im Liquor einen höheren Prozentsatz Kohlenhydrate im Bereich des Albumins nachweisen können als im Serum. BAUER 45 glaubt daraus schliessen zu dürfen, dass die "Glycoproteide in der Albuminfraktion des Liquors stärker vorhanden sind". Während die Identität der Albumine im Liquor und im Serum von KABAT 394 u. Mitarb. mit der Elektrophorese und von PRESS 625 mit der Sedimentation in der Ultrazentrifuge festgestellt wurde, fanden WUNDERLY 874 u. Mitarb. mit einer komplizierten immunbiologischen Versuchsanordnung Unterschiede zwischen dem Serumalbumin und Liquoralbumin bei einem Fall von Meningitis tuberculosa. Doch in letzter Zeit mehrten sich die Ergebnisse, die für eine Identität der Serum- und Liquoralbumine sprechen. Die Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld ist gleich (BÜCHER 112 u. Mitarb., FRICK 271 u. Mitarb.), obwohl es auch Angaben gibt, die eine "höhere im Liquor als im Serum" behaupten (BAUER 47). LOWENTHAL 497 konnte mit der Agar-Gel Elektrophorese ebenfalls eine geringfügig grössere Beweglichkeit des Albumins im Liquor feststellen.

Immunophoretisch kommt das Albumin im Liquor (SCHEIFFARTH 709 u. Mitarb.) wie im Serum (GRABAR 304 u. Mitarb.) als eine einzige Linie zur Darstellung. BERG 65 u. Mitarb. erklärten ausserdem, dass die im Albuminbereich enthaltenen Unterfraktionen "der Alpha₁-Globulin-Gruppe zuzurechnen sind", obwohl sie "teilweise die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit wie das Albumin besitzen". Der wesentlich höhere Kohlenhydratgehalt sämtlicher Alpha₁-Globuline kann unseren Erachtens den von BAUER 45 nachgewiesenen höheren Kohlenhydratanteil des Liquoralbumins erklären.

1956 hat FRICK 259, 263, 270, 271 mit der quantitativen immunochemischen Präzipitation nach HEIDELBERGER und KENDALL und der Agar-Diffusions-

Technik von OUCHTERLONY nachgewiesen, dass das Albumin "von Serum und Liquor unter normalen und pathologischen Bedingungen immunologisch identisch" ist. Mit Untersuchungen, die eine Fortführung und Erweiterung der Versuche von R.A.FISHMAN 243 und RANSOHOFF darstellten, konnten FRICK 271 und SCHEID-SEYDEL zeigen, dass am 3.Tag nach der intravenösen Injektion von J^{131} markiertem Albumin ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Serum und Liquor erreicht wird. Das Albumin in den Liquorräumen stammt ausschliesslich aus dem Serum; durch die grössere Permeabilität der die Blut-Liquorschranke repräsentierenden Gefässe in den chaudalen liquorführenden Räumen erklärt sich der höhere Eiweissgehalt des lumbalen Liquors. An den lumbalwärts zunehmend eindiffundierenden Serumproteinen haben den grössten Anteil die kleindispersen Albumine (CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR). An dem alleinigen hepatogenen Ursprung sämtlicher Albumine, des Blutes und des Liquors, besteht kein Zweifel. Auch findet der Abbau des Albumins nicht in den liquorführenden Räumen, sondern über das Gefässsystem an einem beiden Albuminen gemeinsamen Orte statt (FRICK 271). Zwischen Plasma und Liquor findet ein reger Austausch von Albuminen statt, die bei der Diffusion durch die Blut-Liquorschranke keine wesentlichen mit derzeitigen Methoden erfassbaren Veränderungen erfahren.

Albuminwerte ausserhalb des physiologischen Streubereiches werden bei den unterschiedlichsten Erkrankungen beobachtet. Vereinzelt wurde sogar ein relativer Liquoralbumingehalt von 70 % gefunden (HABECK 328). Im Initialstadium entzündlicher Erkrankungen wie epidemische und tuberkulöse Meningitis zeigt sich Liquorelektrophoretisch eine selektive Zunahme der Albumine über den Gehalt des Serumalbumins hinaus (von OLDERSHAUSEN 572 u.Mitarb., MACHETANZ 509 und HABECK, MATIAR 527 und C.SCHMIDT). Zu Beginn einer entzündlichen Schrankenstörung erfährt die schon physiologischerweise lumbalwärts gegenüber den anderen Fraktionen gesteigerte selektive Filtration der kleindispersen Albumine eine Verstärkung (MATIAR 527 u.Mitarb.). Erst bei einer ausgeprägten Schrankenstörung nimmt die Diffusion der Globuline zu, die Albumine treten im Liquor relativ zurück und können gegenüber den Normalwerten vermindert sein. Die von ROSSI 653 und SCHNEIDER beobachteten relativen Albuminverminderungen bei Meningitis tuberculosa, lymphozytärer Meningitis und Poliomyelitis entsprechen wahrscheinlich fortgeschrittenen Stadien der Schrankenstörung. Hier zeigt sich der Wert der liquorelektrophoretischen Längsschnittuntersuchungen (MATIAR 527 u.Mitarb.). Nachdem der Höhepunkt einer Meningitis mit einem Mischpherogramm, einer α_1 - und schliesslich einer Gamma-Globulinvermehrung einhergeht, kann bei längerem Anhalten der Schrankenstörung in der Rückbildungsphase wieder eine relative Albuminvermehrung auftreten. Stärkere relative Albuminverminderungen zugunsten hochgradiger Gamma-Globulinerhöhungen hat BAUER 47 bei der Panenzephalitis, multiplen Sklerose und Neurolues beobachtet (ebenso KUTZIM 457 u.Mitarb.).

Hohe Albuminwerte in serumähnlichen Liquores lassen sich auch bei anderer als entzündlicher Genese finden, zum Beispiel beim Stopliquor (R.M.SCHMIDT

724). Bei Anfallsleiden, postkontusionellen Syndromen und anderen hirnatrophischen Prozessen fanden HABECK 328 und R.M.SCHMIDT 729 relative Albuminvermehrungen im Liquor, während DELANK 167 zugunsten der Alpha- und Beta-Globuline Verminderungen der relativen Albuminwerte beobachtete. HABECK 326,331 hat eine relative Vermehrung der Liquoralbumine bei einem Plexuspapillom beschrieben. Nach HAGBERG 335 u.Mitarb. zeigt der Liquor bei der infantilen Leukodystrophie Typ KRABBE einen auffallend hohen Albumingehalt. Man kann nicht sagen, dass im Liquorpherogramm generell Albuminverminderungen kompensatorisch bei Gamma-Globulinvermehrungen (KOCH 439) oder Albuminvermehrungen bei Beta-Globulinverminderungen (LACIGA 461 u.Mitarb.) vorkommen. Im Gegensatz zu dem "einseitig-inversen Regulationsmechanismus" der Serumproteine (WUHRMANN 871 u.Mitarb.) und zum Fehlen einer absoluten und relativen Albuminvermehrung im Serumpherogramm hat die Liquorelektrophorese mehr Ausdrucksmöglichkeiten. Neben isolierten Albuminerhöhungen können hier auch gleichzeitig Albumin- und Gamma-Globulinvermehrungen vorkommen (C.SCHMIDT 719 u.Mitarb., R.M.SCHMIDT 729). Gelegentlich kann auch ein alleiniger absoluter Albuminanstieg zu einer Gesamteiweissvermehrung führen (HABECK 328, MATIAR 527 u.Mitarb.). Da der relative Albumingehalt im Verhältnis zu den Globulinfractionen so hoch ist, hält LOWENTHAL 497 es jedoch für schwierig, aus dem Verhalten dieser Fraktion quantitative Schlüsse zu ziehen. Er glaubt, dass auch eine kompensierende Rolle dem Albumin im Liquor zukommt.

Wenn auch nach BAUER 46 eine Herabsetzung des Albumins unter 45 % einen erhöhten Globulin/Albumin-Quotienten gleichkommt, so ist der KAFKAsche Eiweissquotient mit einem aus den Pherogrammwerten errechneten Quotienten nur sehr bedingt vergleichbar. Wir werden diesem Problem am Schluss der Arbeit ein eigenes Kapitel widmen.

Bemerkenswert ist noch der von HABECK 323 beschriebene Tatbestand, dass bei isolierter Albuminvermehrung pathologische Salzsäure-Collargol-Reaktionen beobachtet wurden, wo die Albumine doch bei der Mastix- und Goldsol-Reaktion fällungshemmend wirken.

Alpha-Globuline

Bei der Trennung menschlicher Serumproteine im elektrischen Feld erwiesen sich die Globuline im Gegensatz zu den Albuminen als uneinheitlich; entsprechend ihrer Wanderungsgeschwindigkeit hat TISELIUS 802 sie in Alpha-, Beta- und Gamma-Globuline eingeteilt. Die Alpha- und Beta-Globuline erfuhren aber bald noch eine weitere Unterteilung in je zwei Unterfraktionen. Jüngere chemische Untersuchungen konnten zeigen, dass von allen Globulinen die Alpha-Globuline die grösste Heterogenität besitzen (SCHULTZE 750 u.Mitarb.). Die bekanntesten definierten Humanproteine der Alpha₁-Fraktion sind das Alpha₁-

Serumucoid, das Alpha₁-Glykoprotein und das Alpha₁-Lipoprotein, zur Alpha₂-Fraktion gehören das Coeruloplasmin, ein thyroxinbindendes Globulin, das Alpha₂-Lipoprotein, das Alpha₂-Makroglobulin, das Alpha₂-Glykoprotein und das Haptoglobulin. Auch diese Unterfraktionen gelten heute nicht mehr als homogen: mehr als drei Komponenten sind von den Coeruloplasminen, den Alpha₂-Lipoproteinen und den Haptoglobulinen bereits bekannt. Die chemischen Untersuchungen sind noch lange nicht zu einem Ende gelangt; die Liquorforschung hält Schritt mit ihnen.

EWERBECK 230 konnte im Liquor cerebrospinalis nur eine eingipfelige Alpha-Fraktion darstellen, Nachuntersuchungen fanden meist zwei, BÜCHER 111, 112 u. Mitarb. (und in einigen Fällen auch DELANK 166) fanden drei Alpha₁-Maxima. Einen grösseren Einfluss als auf die höheren Fraktionen hat die Methode der Liquoreinengung auf die Höhe der Alpha-Globuline. Auf die Empfindlichkeit dieser Fraktion haben bereits MOORE 550 u. Mitarb. hingewiesen. In Versuchen mit verdünntem und durch Kolloideinengung wieder eingedicktem Serum stellte EWERBECK 230 eine Verminderung der Alpha-Globuline fest. Eine undeutlich dargestellte und in der Höhe gering verminderte Alpha₁-Fraktion fanden BÜCHER 112 u. Mitarb. und BAUER 46 nach der Fällung der Liquoreiweisskörper mit Aceton. PIEPER 613 hat diese Verminderung der Alpha-Globuline nach Acetonfällung bestätigen können. MIES 545 fand bei Vorversuchen zu seiner Konzentrationsmethode mit unzulänglichen Membranen mehr oder weniger grosse Verluste an Alpha₁-Globulinen, während GRIES 318 u. Mitarb. nach Ultrafiltration bei Überdruck eine geringe Erhöhung der Alpha₁-Globuline und nach zu lange durchgeführter Ultrafiltration einen Anstieg der Alpha₂-Globuline beobachten. FEUDEL 237 und KNAPP können nach Überdruckultrafiltration eine deutliche Alpha₁-Fraktion und keine Alpha₂-Bande darstellen, sondern nur eine gleichmässige Anfärbung des Filterpapiers zwischen den Alpha₁- und Beta-Globulinen ohne ein deutliches Alpha₂-Maximum in der Kurvendarstellung und ohne ein Minimum vor dem Beta-Globulingipfel. Auch andere Autoren fanden einen unscharfen Übergang von den Alpha₂- zu den Beta-Globulinen. Bei planimetrischer Auswertung der Extinktionskurven ergibt sich meist für die Alpha₂-Globuline ein höherer Wert als für die Alpha₁-Globuline.

Bei Untersuchungen über die proteingebundenen Lipide und Kohlenhydrate des Liquors stellt BAUER 41 fest, dass sich ähnlich wie im Serum im Liquor eine Alpha₁-Lipoproteinbande findet, aber keine Beta-Lipoproteinbande. Die proteingebundenen Kohlenhydrate wandern in den Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Globulinbanden (BAUER 41, 44, FRICK 265). Im Serum ist der Alpha₂-Kohlenhydrattyp, im normalen Liquor der Beta-Kohlenhydrattyp am häufigsten; nur in pathologischen Liquores überwiegen die Alpha₁-Glykoproteine (BAUER 44, KARCHER 419 u. Mitarb.). BAUER 46 hat auch Mucoproteine im Liquor cerebrospinalis nachweisen können, sie wandern zwischen den Alpha₂ und Gamma-Globulinen mit einem Maximum im Bereich der Beta-Globuline.

In speziellen Untersuchungen haben CLAUSEN 142 und MUNKER gezeigt, dass an das Alpha₁-Globulin des Liquors Vitamin B₁₂ gebunden ist. Es ist auch eine nephelometrische Methode zur quantitativen Darstellung der Alpha-Globuline entwickelt worden (SAIFER 660) die mit den Ergebnissen der freien Elektrophorese gut übereinstimmen soll.

Eine Differenzierung der Alpha-Globuline hat PREUSS 625 mit Hilfe der Ultrazentrifuge versucht; im Serum fand sie vier Unterfraktionen, im Liquor aber gelang ihr keine Unterteilung.

Im Agarphorogramm des Liquors hat LOWENTHAL 497 wie bei der Papierelektrophorese eine Alpha₁- und eine Alpha₂-Fraktion erhalten, die sich beide verdoppeln können; nur ausserdem findet sich ausserdem ein langsam wanderndes Alpha-Globulin nahe den Beta-Globulinen (CANAL 124).

Mit der Immunoelktrophorese haben GRABAR 305 u. Mitarb. im Serum 5-8 Alpha-Fraktionen regelmässig darstellen können. Im Liquor enthalten die teilweise in die Albuminbande hineinreichende Alpha₁- und die Alpha₂-Fraktion normalerweise je drei Präzipitationslinien (SCHEIFFARTH 709 u. Mitarb., BERG 65 u. Mitarb.) - unter pathologischen Bedingungen sind in den Alpha₁-Globulinen bis zu 5, in den Alpha₂-Globulinen bis zu 6 Unterfraktionen immunoelctrisch nachzuweisen (BERG 65 u. Mitarb.). BURTIN 116 konnte unter den Alpha₂-Globulinen des Liquors das Haptoglobin, das Coeruloplasmin und das Alpha₂-Makroglobulin nicht darstellen. FRICK 262, 263, FRICK 270 u. Mitarb. gelang die immunologische Identifizierung von Alpha₁- und Alpha₂-Glykoprotein, Alpha₂-Makroglobulin und Alpha₂-Lipoprotein in normalen und pathologischen Liquores mit den entsprechenden Proteinen im Serum. Bei immunoelktrophoretischer Analyse der Liquoreiweisskörper konnten DENCKER 189 u. Mitarb. im Bereich der Alpha₁-Fraktion regelmässig das Alpha₁-Serum-mucoid darstellen, in einigen pathologischen Liquores ausserdem ein zweites Lipoprotein (Alpha₁-Lipoprotein B) und gelegentlich in normalem und pathologischem Liquor eine zusätzliche Präzipitationslinie (Alpha₁ : 3-Globulin), die nur schlecht reproduzierbar war. Unter den Alpha₂-Globulinen konnten DENCKER 189 und SWAHN in normalem Liquor des Alpha₂-Haptoglobin, entgegen BURTIN 116 und wie CLAUSEN 134, das kupferbindende Alpha₂-Coeruloplasmin und in einigen Fällen ein Alpha₂-Lipoprotein darstellen, welches nicht mit dem Alpha₂-Lipoprotein von SCHULTZE 750 u. Mitarb. identisch sein soll. Letzteres soll dem Beta₁-Lipoprotein entsprechen. Ausserdem fanden DENCKER 187 u. Mitarb. im Bereich der Alpha₂-Globuline sechs -teilweise nur in pathologischem Liquores vorkommende- Präzipitationslinien und das Alpha₂-Makroglobulin, das normalerweise im Liquor eine niedrige Konzentration hat (URSING 815) und im Liquor besser mit einem speziellen Antiserum gegen Alpha₂-Makroglobulin nachgewiesen werden kann (DENCKER 185 u. Mitarb.).

Unter physiologischen Bedingungen wird eine geringfügige Zunahme der Alpha-Globuline in den cranialen gegenüber den caudalen liquorführenden Räu-

men gefunden. Auf den stabilisierenden Einfluss der Alpha-Globulinfraktion auf die Kolloidreaktionen werden wir in einem späteren Kapitel eingehen.

Unter pathologischen Bedingungen werden bei allen anderen Fraktionen des Liquorperogramms ausgeprägte Veränderungen beobachtet als bei den Alpha-Globulinen. Meist liegt bei einer relativen Alpha-Globulinvermehrung ein serumähnliches Bild, also ein Mischperogramm vor (KNAPP 431, 433, R.M. SCHMIDT 721, FEUDEL 237 u. Mitarb.). Da Vermehrungen der Alpha-Globuline selten isoliert gefunden werden, hat KNAPP 431 gegen die Zuordnung klinischer Krankheitsbilder zu einem Alpha-Typ (BAUER 46) Bedenken erhoben. BAUER 46 beschrieb reine Alpha-Typen in der Frühphase entzündlicher Erkrankungen, bei hirnatrophischen Prozessen, bei tetanischen Anfällen, Epilepsie, Migräne und Menièreschem Syndrom. LOWENTHAL 497 sah im Agarperogramm einen relativen Anstieg der Alpha₁-Globuline bei cerebralen Gefässerkrankungen und eine Vermehrung der Zahl der Unterfraktionen bei der multiplen Sklerose, der Chorea Huntington, der Menièreschen Erkrankung und vor allem dem Guillain-Barrèschen Syndrom. Die Alpha₂-Fraktion ist hingegen bei Rückenmarksmeningiomen erhöht.

Die Alpha-Globulinvermehrung im Beginn entzündlicher Erkrankungen, bei Poliomyelitis und Meningitis, wurde von FRICK 259 bestätigt. Im akuten Stadium der Meningitis tuberculosa fanden von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. im Liquor einen Anstieg der Alpha₁-Globuline, während im Serum die Alpha₂-Globuline vermehrt auftreten. Der Wert der Alpha₂-Globulinfraktion übersteigt den der Alpha₁-Globuline (VYMAZAL 834 u. Mitarb.). Auch bei bakteriellen Meningitiden treten lange vor der Gamma-Globulinvermehrung "im akuten Stadium zuerst die Alpha₁- und Alpha₂-Globuline" hervor (A. HOFMANN 370). Im Verlauf einer Meningitis geht mit Zunahme der Schrankenstörung die verwaschene Trennung von Alpha₁- und Alpha₂-Globulinen im Liquorperogramm verloren; mit der Wiederherstellung der Liquorschranke setzt bei klinischer Besserung eine Zunahme der Alpha₁-Globuline ein, die MATIAR 527 und C. SCHMIDT als "eine intrathekale Eigenleistung" ansehen. Die Alpha₁-Globulinvermehrung im Liquor stellt für sie ein Äquivalent der Alpha₂-Globulinerhöhung im Serum dar. Auch nach dem Abklingen einer akuten Subarachnoidalblutung und nach Hirnoperationen fanden sie eine Alpha₁-Globulinerhöhung im Liquor und eine Alpha₂-Globulinerhöhung im Serum (C. SCHMIDT 718 u. Mitarb.). Das bei Meningitiden häufige Mischperogramm ist von FEUDEL 237 und KNAPP "Meningitis-" oder "Exsudatliquor" genannt worden.

Eine Zunahme der Alpha₁-Glykoproteide bei Meningitis tuberculosa ist von KARCHER 419 u. Mitarb. beschrieben worden. Über eine relative Glykoproteidvermehrung im Bereich der Alpha₁- und noch mehr der Alpha₂-Globulinfraktion bei entzündlichen Erkrankungen und Tumoren hat FRICK 265 berichtet. BAUER 45 fand bei Tumoren Alpha₂-Kohlenhydrat-Typen, bei akut entzündlichen Erkrankungen Alpha₁-Kohlenhydrat-Typen.

R.M.SCHMIDT 722 hat bei der Toxoplasmose relative Alpha-Globulin-erhöhungen beobachtet. BAUER 53 u.Mitarb. fanden im Liquorpherogramm multipler Sklerose-Kranker eine geringe Vermehrung der Alpha₁-Globuline. Relative Alpha-Globulinvermehrungen sind auch bei Chorea-HUNTINGTON, FRIEDREICHscher Ataxie, Syringomyelie und psychiatrischen Erkrankungen beschrieben worden (DELANK 166, FEKAS 234 u.Mitarb.); ebenso bei einer endogenen Psychose (HABECK 327), bei Katatonien (R.M.SCHMIDT 722) und bei anderen Schizophrenieformen BOOIJ zit. nach BAUER 48).

Bei Hirnatrophien fand DELANK 167 Alpha-Globulinvermehrungen isoliert und kombiniert mit Beta-Globulinvermehrungen; Alpha₁-Globulinerhöhungen fand er nur bei kurzfristiger Anamnese der klinischen Symptomatik, auch Alpha₂-Globulinerhöhung fand sich dabei häufiger als bei längerer Anamnese. Eine Alpha-Globulinvermehrung traf nie mit einer isolierten Vergrößerung der Subarachnoidalräume zusammen, sondern fand sich "nur dort", wo auch das Ventrikelsystem pathologisch vergrößert war".

Eine weitere Gruppe Alpha-Globulinerhöhungen stellen die Liquorpherogramme nach epileptischen (BAUER 46, HABECK 327,328, DECHAUME 165 u.Mitarb., BOOIJ zit. n. BAUER 48) und nach in der Schizophreniebehandlung künstlich gesetzten Anfällen dar (HABECK 324,327,328). HEIDRICH 346 u. Mitarb. haben diese Befunde bei Elektrobehandlung von Schizophrenie-Patienten nicht uneingeschränkt bestätigen können. Ebenso wie nach Elektroschockbehandlung sah DELANK 166 hohe Alpha-Globulinwerte bei Kontusionspsychosen und bei Delirium tremens (so auch HABECK 331). Nach Contusio cerebri (SCHMIDT, C. 719 u.Mitarb.) und ebenfalls nach Apoplexien (R.M.SCHMIDT 722, PETER 591 u.Mitarb.) sind mehrfach relative Alpha-Globulinvermehrungen beschrieben worden. Diese Beobachtungen scheinen die von BAUER 46 und DELANK 166 geäußerten Vermutungen zu bestätigen, dass Alpha-Globulinvermehrungen im Liquor ebenso wie im Serum Ausdruck eines unspezifischen Adaptationssyndroms nach SELYE sind, ebenso MACHETANZ 509 u.Mitarb. Auch in dieser Hinsicht entspricht die Alpha₁-Globulinvermehrung im Liquor der Alpha₂-Globulinvermehrung im Serum.

Zum Schluss sei noch berichtet, dass HABECK 333 u.Mitarb. in einer Studie über postmortale Liquorpherogrammveränderungen relative Alpha-Globulinvermehrungen nach langsam eingetretenem Tode beschrieben hat, die er auf eine Gegenregulation des Organismus zurückführt, da er sie bei plötzlich aufgetretenem Tode vermissen musste (ähnlich MARZI 525 u.Mitarb.).

Beta-Globuline

Aus der Serumelektrophorese ist uns eine deutliche Auftrennung der Beta-Globuline in eine Beta₁ und Beta₂-Fraktion geläufig. Während das Beta₁-Lipo-

protein und das Transferrin (Siderophilin) chemisch wohl definierte Humanplasma-proteine sind, lassen sich für die Beta₂-Globuline die Ergebnisse der Ultrazentrifugenuntersuchungen, der trägerfreien und der Trägerelektrophorese und nicht zuletzt die besonders zahlreichen der Immunoelktrophorese schwer zur Deckung bringen. Von den Beta-Lipoproteinen des Serums sind 6-8 normalerweise vorkommende Komponenten bekannt, von den 8 verschiedenen im menschlichen Serum nachgewiesenen Transferrinen kommen bei den meisten Menschen nur das Transferrin C, bei den übrigen jeweils zwei Transferrine vor (SCHULTZE 750).

Obwohl BOOIJ 89,90,92 zunächst in normalem Liquor keine Beta-Globuline darstellen konnte, wurde im normalen Liquorpherogramm bald eine "gut ausgebildete, einheitlich wandernde Beta-Fraktion, ähnlich wie man sie im Serum findet" nachgewiesen (BÜCHER 112 u.Mitarb.). Dieser folgt eine meist mit "Tau" bezeichnete Nachfraktion, die vom Serumpherogramm her nicht bekannt war. Allgemein wird die Beta-Globulin-Fraktion im Liquorpherogramm als hoher, spitzer Gipfel beschrieben (FEUDELL 237 u.Mitarb.), der auch anteilmässig die Gamma-Globuline überragt (ESSER 228 u.Mitarb., ALY 3, ROSSI 653 u.Mitarb.; vergleiche die Tabelle der Normalwerte). Der Wert der Beta-Globuline im Liquor ist schon physiologischerweise höher als im Serum (BÜCHER 112 u.Mitarb., BAUER 40, STEGER 784, SCHÖNENBERG 737, H.-J. WEISE 853, MATIAR 526, KNAPP 431); die noch zu besprechenden Beta-Globulinveränderungen unter pathologischen Bedingungen haben kein Korrelat zu ähnlichen Reaktionskonstellationen im Serumpherogramm. LOWENTHAL 497 hält jedoch die Beta-Globuline für den stabilsten Bestandteil der Liquoreiweisskörper. Elektrophoretische Untersuchungen über die proteingebundenen Kohlenhydrate des normalen Liquors haben ergeben, dass Glykoproteide an sämtliche Globulinfraktionen gebunden sind; aber während im Serum die Alpha₂-Glykoproteide vorherrschen, zeigt im Liquor die Beta-Globulinfraktion mit einer Kohlenhydratfärbung die stärkste Anfärbung (BAUER 44, KARCHER 419 u.Mitarb., FRICK 265).

Eine Lipoproteidbande, die mit den Beta-Globulinen wandert, ist im normalen Liquor cerebrospinalis nicht darstellbar (BAUER 44, FRICK 265). Wohl aber kann eine deutliche Beta-Lipoproteidbande im Liquor erscheinen, wenn eine Störung der Blut-Liquorschranke zu einem pathologisch gesteigerten Übertritt von Serumeiweisskörpern in den Liquor führt, da im Serum die Beta-Lipoproteidbande den grössten Teil der proteingebundenen Lipide enthält. Am häufigsten werden die Beta-Lipoproteide im Liquor bei Tumoren des Gehirns oder Rückenmarks angetroffen (FRICK 265). Sie sind aber nicht spezifisch für einen Tumor, sondern nur ein Hinweis auf einen schweren hirnanorganischen Prozess (BAUER 44). Andererseits ist das Auftreten einer Beta-Lipoproteidbande im Liquor nicht direkt von der Höhe des Gesamteiweisses abhängig, sondern wird massgeblich mitbestimmt von dem zugrundeliegenden Prozess.

Serum und im Liquor um eine Komplementkomponente handelt. Das nur bei Schrankenstörungen auch im Liquor auftretende Beta₁-Lipoprotein mit dem Molekulargewicht von etwa 130 000 (DENCKER 189 u. Mitarb., URSING 815, URSING 816 u. Mitarb.) wird von anderen Autoren als Alpha₂-Lipoprotein betrachtet (CLAUSEN 134 in der Immunelektrophorese des Liquors wie SCHULTZE 750 u. Mitarb. in der Proteinchemie). DENCKER 189 u. Mitarb. beobachteten gerade für diese Eiweisskörper eine Abhängigkeit der Wandergeschwindigkeit von der Konzentration. Die "liquorspezifische" Präzipitationslinie, die DENCKER 190 u. Mitarb., HOCHWALD 365-367 u. Mitarb. und FRICK 268 beobachtet haben und die heute meist als Beta^{trace}-Globuline bezeichnet wird, haben wir in einem anderen Zusammenhang bereits erwähnt. Ausser der erwähnten Fraktion ist bei neurologischen Erkrankungen -nicht hingegen bei normalem Liquor- mit einem speziellen Immuns serum (BRONNESTAM 105 u. Mitarb.) auch Fibrinogen in der Immunoelktrophorese darzustellen (DENCKER 189 u. Mitarb., URSING 815).

Nach BAUER 41 kann man die wesentlich andere Zusammensetzung der Beta-Globuline des Liquors und des Serums durch die Annahme erklären, dass die Funktion der Serum-Beta-Globuline als Transporteure von alimentären Fetten und Lipoidstoffen aus den Körperdepots in den Liquorräumen weitgehend entfällt.

Da eine unter pathologischen Bedingungen vorkommende isolierte Erhöhung der Beta-Globuline fast nie zu einem pathologischen Ausfall der Mastixkurve (BAUER 40) oder der Normaomastixreaktion (STEGE R 784) führt und auch den Eiweissquotienten und die Goldsol-Reaktion unbeeinflusst lässt (MATIAR 526), gibt es pathologische Liquorbefunde, die nur im Pherogramm erfasst werden können. R. M. SCHMIDT 721, 722, 729 spricht ihnen diagnostisch grosse Bedeutung zu und stellt sie als "maskierte Liquorbefunde" in die Reihe der Liquorsyndrome (siehe diese). Während C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. diese Erfahrungen bestätigen, konnten FEUDEL 237 u. Mitarb. keine Fälle nachweisen, in denen die Elektrophorese den einzigen pathologischen Liquorbefund darstellt. PRESS 625 hat in der Ultrazentrifuge eine im Serum nicht gefundene langsam sedimentierende Komponente der Beta-Globuline des Liquors isolieren lassen, die sie auf Grund eigener Untersuchungen für die kolloidschützende Wirkung der Beta-Globuline verantwortlich macht.

Der Wert der Beta-Globulinfraktion erfährt von lumbal nach cisternal eine deutliche Zunahme (C. SCHMIDT 719 und MATIAR, HABECK 326). GEINERT 286 und MATIAR fanden bei verlängerter Pneumencephalographie in der letzten Liquorportion eine weitere Zunahme der Beta-Globuline, die sie veranlasste, einen Teil des Liquors oberhalb der Cisterna cerebello-medullaris -nicht den an Beta-Globulinen verhältnismässig armen Ventrikel- sondern den Subarachnoidalliquor - als für den hohen Beta-Globulingehalt verantwortlich anzusehen. ESSER 228 und HEINZLER vermuteten, dass die Vermehrung der Beta-Globuli-

ne bei angedeutetem Hydrocephalus internus durch "einen organ-spezifischen Anteil des Hirneiweisses" bedingt sein könnte. Ebenso sprechen DE RISIO 197 u. Mitarb. von einem cerebralen, für das Gehirn spezifischen Beta-Globulinanteil. BAUER 40 erwägt bei den gleichen klinischen Erfahrungen das Bestehen eines gemeinsamen Faktors, der Hirnatrophie und Beta-Globulinerhöhung verursacht. H.-J. WEISE 853 schliesst aus der fehlenden Konkordanz der Beta-Globulinveränderungen im Serum- und Liquorpherogramm, dass der im Zentralnervensystem gebildete Anteil dieser Liquorfraction höher ist als der anderer Fractionen oder der Abbau langsamer vor sich geht. Den hohen Beta-Globulinanteil bei abakteriellen Meningitiden und Meningokokkenmeningitiden hielt bereits SCHÖNENBERG 737 für "arachnoidalen" Ursprungs. CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR glauben, den Ursprung der Beta-Globuline im Zentralnervensystem annehmen zu dürfen; sie bringen die Beta-Globuline mit dem Stoffwechsel des Gehirns zusammen, zeigen, dass der intrakranielle Subarachnoidalliquor dem Hirngewebe anatomisch am nächsten liegt, und folgern daraus, dass der grösste Teil der Beta-Globuline aus dem Subarachnoidalliquor stammt. GEINERT 286 und MATIAR glaubten, mit ihren Liquoruntersuchungen bei verlängerter Pneumoencephalographie schon unter physiologischen Bedingungen so hohe Beta-Globulinwerte gefunden zu haben, wie sie als charakteristisch für Hirnatrophien und andere pathologische Prozesse galten. MATIAR 526 nimmt auf Grund dieser Überlegungen an, dass Beta-Globulinerhöhungen im lumbalen Liquor nicht immer durch echte Produktionssteigerung, sondern durch Veränderung der Liquorzirkulation mit geändertem Mischungsverhältnis Ventrikel- und Subarachnoidalliquor bedingt sind. Bei den meisten Formen der Hirnatrophie käme es zu einer relativen Vermehrung des Beta-Globulinreichen Subarachnoidalliquors und zu einer Minderung des Strömungswiderstandes.

Bei einer Nachprüfung dieser Untersuchungen kommt HABECK 326 zu dem Schluss, dass ein physiologisch erhöhter Beta-Globulingehalt im Subarachnoidalliquor sich nicht beweisen lässt; er fand nicht die zu erwartenden Unterschiede beim Vergleich der Liquores mit fehlender oder mit vorhandener Ventrikelfüllung im Pneumoencephalogramm, die Beta-Globulinwerte erwiesen sich als unabhängig von der Konfiguration der Liquorräume. Der entscheidende Faktor für das Zustandekommen der Beta-Globulinerhöhung und anderer Veränderungen des Liquoreiweissbildes ist die durch die jeweils zugrundeliegende Erkrankung verursachte Veränderung im zentralnervösen Stoffwechselgefüge. Grössere Liquorentnahmen sieht HABECK 326 als einen unphysiologischen Eingriff an und die Zunahme der Beta-Globuline in den letzten Liquorportionen als eine stärkere Zeichnung der gerade im Vordergrund stehenden Stoffwechselabläufe. Eine deutliche Vermehrung der Beta-Globuline führt er ausschliesslich auf eine gesteigerte Bildung bei einem krankhaften Geschehen zurück. Andererseits ist HABECK 327 mit CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR der Ansicht, dass die Beta-Globuline des Liquors nicht aus dem Serum stammen, sondern intrathekal

gebildet werden; als Bildungsort erkennt er nicht nur den Subarachnoidalraum, sondern auch die die Ventrikel auskleidenden Ependymzellen an. Einen unmittelbaren Zusammenhang der Beta-Globulinvermehrung mit einem Hirnsabbaubau hält DELANK 166 für zweifelhaft, die cerebrale Genese bestimmter, unter der Beta-Globulinfraktion wandernder Eiweisskörper hält er jedoch für möglich, wenn er auch die Lokalisation der zu Globulinvermehrungen im Liquor führenden Vorgänge nicht angeben kann. MACHETANZ 509 und HABECK erwägen, ob die von DELANK 166 vermuteten dissimulativen Stoffwechselvorgänge, die zur Vermehrung der Beta-Globuline führen sollen, Beziehungen zur cerebralen Sauerstoffversorgung haben könnten. Die pathophysiologische Bedeutung der Beta-Globuline im Liquor cerebrospinalis ist auch heute noch unklar. In Untersuchungen mit J^{131} -markiertem Beta-Globulin konnten FRICK 273 u. Mitarb. einen "Serumanteil" von "cerebrogenen" Beta-Globulinen unterscheiden. Beziehungen zwischen der Höhe der liquoreigenen Beta-Globulinanteile und den einzelnen Krankheitsgruppen liessen sich nicht herstellen, auch braucht eine Erhöhung der Liquor-Beta-Globuline nicht immer mit einer Zunahme des "cerebrogenen" Anteils einherzugehen. Eine Differenzierung der liquoreigenen Beta-Globuline und eine Zuordnung zu bestimmten Stoffwechselfunktionen steht noch aus. Seit den Untersuchungen von FRICK 273 u. Mitarb. ist bekannt, dass der Abbau sämtlicher Liquor-Beta-Globuline nicht im Liquorraum, sondern über das Gefässsystem stattfindet.

Eine Verminderung des relativen Beta-Globulingehaltes im Liquor cerebrospinalis wird nur selten beschrieben. HABECK 326 gibt als Beispiel, dass relative Beta-Globulinvermindernngen nicht nur bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems vorkommen, das Liquorpherogramm bei einem Plexuspapillom an. Bei Schädigungen des Plexus chorioideus sah er andererseits (HABECK 329) eine Vermehrung der relativen Beta-Globulinwerte. Während SPINAFRANCA 777, 779 von einer relativen Beta-Globulinverminderung bei einer Cysticerkose berichtet hat, beobachtete R.M. SCHMIDT 722 bei vier von acht Cysticerkosen des Zentralnervensystems einen deutlichen Anstieg der Beta-Globuline im Liquor.

Bei der Meningitis tuberculosa sind die Beta-Globuline im Liquor nach von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. in allen Stadien relativ und im inakten Stadium sogar absolut vermindert. ROSSI 643 und SCHNEIDER sehen die Beta-Globulinverminderung im Liquor bei Meningitis tuberculosa als differentialdiagnostisches Kriterium gegen die lymphozytäre Meningitis an. Auch SCHÖNENBERG 737 hat in akuten Stadien von abakteriellen Meningitiden und Meningokokkenmeningitiden einen Anstieg der Beta-Globuline im Liquorpherogramm beobachtet. Das Vorkommen von relativen Beta-Globulinvermehrungen bei Meningitiden konnte DELANK 166 allerdings nicht bestätigen. Er fand regelmässig ein Mischpherogramm, zu dessen Kennzeichnung eine relative Beta-Globulinverminderung gehört.

FEUDEL 237 und KNAPP fanden Beta-Globulinzunahmen auch bei der Polyneuritis vom Typ Guillain-Barré und bei einem Patienten mit multipler Sklerose. Ausser der progressiven Paralyse geht nach MATIAR 526 auch eine inaktive Encephalomyelitis disseminata häufig mit einer Erhöhung der Beta-Globuline im Liquorpherogramm einher. Ähnliche Befunde konnte DELANK 166 bei seinen liquorelektrophoretischen Untersuchungen nicht erheben. MATIAR 526 beschrieb in einer ausführlichen Mitteilung Beta-Globulinerhöhungen im Liquor auch bei entzündlichen Erkrankungen; die Erhöhungen sind aber geringfügig und meist von relativen Gamma-Globulinvermehrungen begleitet. 19,3 % der 2792 von MATIAR 526 untersuchten Liquores weisen eine Beta-Globulinerhöhung, 14,3 % eine isolierte Beta-Globulinerhöhung ohne gleichzeitige Gamma-Globulinerhöhung auf. Bei HABECK 320 sind es 22,2 % Liquores, die eine Beta-Globulinerhöhung zeigen und 14,0 % mit einer isolierten relativen Beta-Globulinvermehrung.

Von den erwähnten nicht umstrittengebliebenen Fällen abgesehen finden wir eine isolierte Erhöhung des relativen Beta-Globulins fast ausnahmslos bei nicht entzündlichen chronischen Prozessen des Zentralnervensystems. Die wichtigsten Gruppen umfassen die hirnatrophischen Erkrankungen jeglicher Genese, die cerebralen Gefässprozesse, traumatische Hirnschäden und cerebrale Anfallsleiden.

Die Erhöhung der Beta-Globuline geht nach DELANK 166 mit einer relativen Vermehrung der Tau-Fraktion einher; in klinischen Untersuchungen wird deswegen die Tau-Fraktion häufig zu den Beta-Globulinen im engeren Sinne hinzugezählt. Über die enge Korrelation der Beta-Globulinerhöhung zur Vermehrung der Vorfraktion hat A. HOFFMANN 370 berichtet und als Beispiel den subnormalen Liquor angeführt. Auch HABECK 331 sieht in der relativen Beta-Globulinvermehrung die häufigste Liquorpherogrammveränderung bei erniedrigtem Gesamteiweissgehalt.

Von den hier zu besprechenden Liquorveränderungen zu trennen sind die hohen Beta-Globulinwerte im blütigen Liquor (COLBERG 144), die durch das mit den Beta-Globulinen wandernde Hämoglobin bedingt sind (MATIAR 526).

Bereits ESSER 228 und HEINZLER war aufgefallen, dass die Patienten mit erhöhten Beta-Globulinwerten alle einen zumindest angedeuteten Hydrocephalus internus im Pneumencephalogramm boten. Auch BAUER 40 fand vorzugsweise aber nicht regelmässig relative Beta-Globulinvermehrungen bei mit einer Hirnatrophie einhergehenden Erkrankungen. R. M. SCHMIDT 721, 722, DERISIO 196, 197 u. Mitarb., LAFON 465, 464 u. Mitarb., DELANK 166, 167, DELANK 169 u. Mitarb., INESI 382 u. Mitarb., C. SCHMIDT 719 und MATIAR, TONINI 807 u. Mitarb., FLEMMING 248, MATIAR 526, HABECK 325-328 und viele andere bestätigen diese Befunde. DELANK 168 hat neben Beta-Globulinvermehrungen im Liquor pathologisch EEG-Befunde erheben können; darauf baut sich seine Vermutung auf, die Beta-Globuline könnten eine

Beziehung zu cerebralen Stoffwechselvorgängen haben. In einer späteren den sogenannten Hirnatrophien gewidmeten Studie berichtet DELANK 167 von isolierten und mit Alpha₂-Globulinerhöhung kombinierten relativen Beta-Globulinvermehrungen des Liquors; vorherrschend sind Beta-Globulinvermehrungen bei Hirnatrophien mit bereits länger zurückliegendem Beginn der klinischen Symptomatik und mit allen Zeichen der Progredienz. Reine Erhöhung der Beta-Globulinwerte ohne gleichzeitige relative Alpha₂-Globulinvermehrung fand er beim isolierten Hydrocephalus externus. Er bringt diese Befunde in Verbindung mit den elektrophoretischen Hirngewebsuntersuchungen von HOFMANN 372 und SCHINKO, die in der Hirnrinde ein Vorherrschen der Beta- und im Mark der Alpha-Globulinfraktion beschrieben haben. HABECK 328 berichtet von 5 Patienten mit erhöhten Beta-Globulinwerten bei noch unauffälligem Pneumencephalogramm aber mit einem psychopathologischen Syndrom, das deutlich für einen cerebralen Abbauprozess spricht. Von INESI 199 u. Mitarb., DELANK 167 und HABECK 328 wird eine Vermehrung der Beta-Globuline im Liquor-pherogramm bei hirnatrophischen Erkrankungen als Ausdruck des prozesshaften Charakters der mit atrophischen Veränderungen einhergehenden Hirnaffektion angesehen. HABECK 324 hat relative Beta-Globulinvermehrungen bei Defekt- und Körperschizophrenien, bei dekompensierten frühkindlich erworbenen cerebralen Defekten (HABECK 326), am ausgeprägtesten beim Hydrocephalus externus (HABECK 327), aber auch bei zentralnervösen Affektionen ohne im Pneumencephalogramm erfassbaren Substanzverlust (HABECK 325, 328) beschrieben. Die Beta-Globulinvermehrungen im Liquor fasst er als "Ausdruck einer Veränderung im Stoffwechselgefüge des Zentralnervensystems" auf und hält sie für einen empfindlicheren Indikator bei manchen zentralnervösen Affektionen als die Pneumencephalographie. Bei einem bestehenden Defekt ist die relative Vermehrung der Liquor-Beta-Globuline ein Zeichen für beginnende oder fortschreitende Dekompensation. Dies gilt nach MATIAR 526 auch für die Defektzustände nach progressiver Paralyse. MACHETANZ 509, 510 und HABECK haben bei einem "asphyktischen" Säugling und bei Kindern mit cardialer Cyanose relative Beta-Globulinvermehrungen im Liquor beobachten können. Als gemeinsame Ursache für das Zustandekommen einer Beta-Globulinvermehrung sehen sie nach diesen Beobachtungen die Hypoxie der zentralnervösen Substanz an. Eine Beta-Globulinerhöhung ist aber bei allen Erkrankungen, bei denen sie häufig angetroffen wird, nicht obligatorisch. MATIAR 526 konnte nur bei 8 von 11 Patienten mit einer Alzheimerschen Erkrankung eine signifikante Beta-Globulinerhöhung nachweisen. Aus der Annahme des Zusammenhangs der Beta-Globuline mit dem Hirnstoffwechsel folgert MATIAR 526, dass die Beta-Globuline am höchsten in dem Subarachnoidalliquor sein müssten, da dieser dem Nervengewebe am nächsten liegt. Wie bereits erwähnt, erklärt MATIAR 526 die hohen Beta-Globulinwerte bei atrophischen Erkrankungen des Gehirns durch eine Vermehrung des dem Ventrikel- und Lumballiquor beigemischten Beta-Globulinreichen Subarachnoidalliquors und durch den infolge Erweiterung der intrakraniellen subarachnoi-

dalen Liquorräume herabgesetzten Strömungswiderstand. GEINERT 286 und MATIAR vermuten sogar, dass von anderen Untersuchern oft fälschlicherweise eine pathologische Beta-Globulinvermehrung diagnostiziert werden kann, wenn es bei grösseren Liquorentnahmen zu einer vermehrten Beimischung eines angeblich Beta-Globulinreichen Subarachnoidalliquors kommt. HABECK 329 hingegen hat Liquorsyndrome mit Beta-Globulinerhöhung verhältnismässig häufig beobachten können; auf Grund seiner Resultate glaubt er, dass eher die häufig vorkommenden Beta-Globulinvermehrungen einen durchschnittlich zu grossen Anstieg der Beta-Globuline in kranialer Richtung vortäuschen können.

Über eine isolierte relative Vermehrung der Beta-Globuline bei Epilepsien haben zuerst BAUER 40, HOFMANN 370, R.M.SCHMIDT 721,722 und DELANK 166,167 berichtet. DELANK 166 hat neben hohen Beta-Globulinwerten stets einen pathologischen EEG-Befund, selten ein pathologisches Pneumoencephalogramm gefunden. Bei nicht genuinen Epilepsien ist der hohe Beta-Globulinwert oft von einer wahrscheinlich durch die Schrankenstörung bedingten mässigen Erhöhung der Gamma-Globuline begleitet (MATIAR 526). Die Beta-Globulinvermehrungen werden nicht nur als Folge des Anfallsgeschehens angesehen -R.M.SCHMIDT 722 beobachtete sie auch nach Elektrokonvulsionen- sondern auch als parallel mit dem Auftreten von Anfällen erscheinenden Folgen hirnnorganischer Krankheitsprozesse (HABECK 327). MACHETANZ 509 und HABECK haben bei Kindern mit elektroencephalographisch gesicherter "psychomotorischer Epilepsie", bei denen es bisher noch zu keinen Konvulsionen gekommen war, Erhöhungen der Beta-Globuline gesehen.

Isolierte relative Beta-Globulinvermehrungen sind auch bei Zuständen nach einem Schädel-Hirn-Trauma beschrieben worden (BAUER 40, MATIAR 526; bei Kindern von MACHETANZ 509 u.Mitarb.). HABECK 327,328 konnte nur bei Patienten mit einem noch progredienten, nicht mehr bei anderen mit einem stationären Defekt nach einem Hirntrauma eine Erhöhung der Beta-Globuline feststellen.

Auch bei cerebralen Gefässprozessen sind häufig hohe Beta-Globulinwerte im Liquorperogramm beobachtet worden (BAUER 40, R.M.SCHMIDT 721, 722, MATIAR 562, HABECK 325,327). Bei älteren Patienten mit Gefässprozessen hat HABECK 327 geringere Liquorveränderungen oder erst spät nach den klinischen Erscheinungen auftretende relative Beta-Globulinvermehrungen gesehen im Gegensatz zu Gefässprozessen bei jüngeren Patienten; er vermutet, dass bei älteren Patienten das Zentralnervensystem schon bei einer geringeren Störung des Hirnstoffwechsels klinisch erkennbar dekompensiert.

Bei Hirntumoren werden Erhöhungen der Beta-Globuline nicht so konstant beschrieben wie bei mit einer Hirnatrophie einhergehenden Erkrankungen. BAUER 40, STEGER 784 und MATIAR 526 haben bei einigen Liquores von Patienten mit Hirntumoren relative Beta-Globulinvermehrungen mit und ohne andere Pherogrammveränderungen vorgefunden. BAUER 44, DENCKER 188

und FRICK 265 haben in solchen Liquores deutliche Beta-Lipidbanden darstellen können. FEUDELL 237 und KNAPP sahen bei Hirntumoren ein serumähnliches Liquorpherogramm mit erhöhten Beta-Globulinwerten, das sie "Tumorliquor" oder "Transsudatliquor" nennen, da hierbei -im Gegensatz zum "Meningitis- oder Exsudatliquor"- Transsudationsvorgänge vorherrschen. Ein Mischpherogramm mit erhöhten Beta-Globulinwerten sehen die Autoren als charakteristisch für gutartige Tumoren an, während maligne Tumoren ein Mischpherogramm mit Überwiegen der Alpha-Globuline boten. Die beschriebene relative Beta-Globulinvermehrung bei Tumoren des Zentralnervensystems konnten DELANK 166 und HABECK 328 bei ihren liquorelektrophoretischen Untersuchungen nicht bestätigen, obwohl sie ihnen bekannt waren und sie entsprechende Pherogrammveränderungen erwartet hatten.

Gelegentlich sind auch bei degenerativen Systemerkrankungen im Liquorpherogramm hohe Beta-Globulinwerte beschrieben worden (FEKAS 233, MACHETANZ 509 u.Mitarb., MATIAR 526), besonders häufig bei Chorea HUNTINGTON (HOFMANN 370, HABECK 327, DE RISIO 199, 200 u.Mitarb.). Andere Autoren sahen keine isolierten Beta-Globulinvermehrungen (MUMENTHALER 553, KNAPP 433, FEUDELL 237 u.Mitarb., LOWENTHAL 493, 495, 497, 502 u.Mitarb.) und BAUER 47, 48 messen einer isolierten relativen Beta-Globulinvermehrung keinerlei praktische diagnostische Bedeutung bei, da sie sie bei ihren Untersuchungen nur selten antrafen. Die pathophysiologische Bedeutung der Beta-Globulinveränderungen bedarf noch einer weiteren Klärung, ihr diagnostischer Wert bleibt vorerst noch umstritten.

Tau-Fraktion (Beta_L-Fraktion, Beta₂-Globulin)

Im Pherogramm des normalen menschlichen Liquors kann zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen konstant eine Zwischenfraktion angefärbt sein. Schon WALLENIUS 842, HOCH 363 und CHANUTIN und EWERBECK 230 haben Liquorpherogramme veröffentlicht, in denen zwischen dem Beta₁- und Gamma-Globulin eine besondere Fraktion darstellbar war. Nur wenige Autoren konnten diesen Befund nicht bestätigen (CICHON 132). Da sie eine vergleichbare Fraktion im Serum nicht finden konnten, bezeichneten BÜCHER 112 u. Mitarb. die "Beta-Nachfraktion" vorläufig mit "Tau". Sie widerlegten die Ansicht von EWERBECK 230, dass diese Bande mit dem Fibrinogen des Plasma identisch sei, räumten aber ein, dass man sie auch als Beta₂-Globulin bezeichnen könnte. Während die Tau-Fraktion in der freien Elektrophorese mehr oder weniger schlecht darstellbar ist (BOOIJ 97), kann sie mit der Papierelektrophorese im Liquor regelmässig nachgewiesen werden (BAUER 40, MIES 545, GRIES 318, von OLDERSHAUSEN 572, FUJIWARA 278 u.Mitarb., DONNASIBILLA 203, KNAPP 431, R.M.SCHMIDT 721, MUMENTHALER 554 u.Mitarb.).

ROSSI 653 und SCHNEIDER, STEGER 784, SCHÖNENBERG 737, C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. und andere möchten die Tau-Fraktion eher den Beta-Globulinen zurechnen als sie für liquorspezifisch zu halten. Aus der völligen Identität in der Wanderungsgeschwindigkeit in der Serum- und Liquorelektrophorese folgerten PLÜCKTHUN 619 und MATTHES und ebenso PIEPER 613 die Identität der Tau-Fraktion mit dem Beta₂-Globulin des Serums. MUMENTHALER 554 u. Mitarb., R.M. SCHMIDT 731 u. Mitarb. und BAUER 44 äussern sich zur Frage nach der Identität der Beta₂-Fraktion in der Serum- und Liquorelektrophorese zurückhaltend, mit den Methoden der Papierelektrophorese halten sie diese Frage für nicht beantwortbar. Im Gegensatz zu ROSSI 653 und SCHNEIDER und PIEPER 613 halten von OLDERSHAUSEN 572, DELANK 166, BAUER 44 und andere die Tau-Fraktion für typisch für das Liquorpherogramm oder für "liquorspezifisch".

LOWENTHAL 497 betont, dass die andere Wanderungsgeschwindigkeit der Tau-Fraktion bei der Agarelektrophorese wenigstens teilweise dafür spricht, dass sie als charakteristisch für den Liquor cerebrospinalis anzusehen sei.

Bei der immunoelktrophoretischen Analyse des Liquor cerebrospinalis stellte sich heraus, dass die bei elektrophoretischer Trennung einheitlichen Globulinfractionen inhomogene Proteingemische sind. GAVRILESCO 283 u. Mitarb. stellten nun den Liquor regelmässig eine aus zwei ineinander übergehenden Bögen bestehend Präzipitationslinie dar, die sich über den Bereich der Beta-Globuline und der Tau-Fraktion erstreckt. Im Serum konnten sie diese Präzipitationslinie nicht nachweisen, dort findet sich nur eine einfache Präzipitationslinie im Bereich der Beta₁-Globuline. In den Untersuchungen von GRABAR 304, SCHULTZE 752 u. Mitarb. und PETTE 602 u. Mitarb. konnte sie mit dem Transferrin identifiziert werden. Diese doppelbogige Beta₂-Globulinlinie, die durch immunologische Identität, aber unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit zweier nahe verwandter Eiweisskörper bedingt ist, wird von FRICK 262 als für den Liquor spezifisch angesehen und deswegen Beta_L genannt. Dieser Bezeichnung haben sich BERG 65 u. Mitarb. und SCHEIFFARTH 708 u. Mitarb. angeschlossen. Das Zustandekommen der doppelbogigen oder kathodisch geschwänzten Präzipitationslinie des Liquortransferrins erklärt HEREMANS 352 "als Ausdruck der geänderten elektrophoretischen Beweglichkeit" eines Teils des Transferrins und Hämo-pexins.

D. PETTE 602 und STUPP entdeckten, dass sich die beiden Komponenten durch ihren Gehalt an Neuraminsäure unterscheiden; das schnellbewegliche, mit den Beta₁-Globulinen des Liquors wandernde und auch im Serum nachweisbare Transferrin enthält enzymatisch abspaltbare Neuraminsäure, die nur im Liquor nachweisbare, mit der Tau-Fraktion wandernde Komponente enthält keine (ebenso PARKER 583 u. Mitarb.). Ob die Neuraminsäure beim Durchtritt der Blut-Liquor-Schranke physiologischerweise abgespalten wird, oder ob die neuramin-säurefreie Transferrinkomponente zu den in den Liquorräumen gebildeten Proteinen gehört, ist damit noch nicht entschieden und bleibt weiteren Forschungen

vorbehalten.

Bei der Mikroelektrophorese im Agar-Gel sah D. PETTE 601 eine deutlich von der Tau-Bande abgesetzte Nachfraktion, die er mit Tau_2 bezeichnete. Bei Nachuntersuchungen liess sich dieser Befund aber nicht bestätigen (FRICK 262 und R. M. SCHMIDT 727).

Von dem Verhalten der Tau-Fraktion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ist nur wenig bekannt. Nach FRICK 266 liegt der Transferringehalt des normalen Liquors mit 6,7 % um ein Drittel höher als im Serum. Der relativ hohe Wert spricht dafür, dass dieser Eiweisskörper zum Teil im Liquorraum gebildet wird. Ähnlich wie die Vorfraktion nimmt die Tau-Fraktion in den caudalen gegenüber den cranialen Liquorräumen und allgemein bei Zunahme des Gesamteiweissgehaltes ab (GRIES 318 u. Mitarb., R. M. SCHMIDT 729). Da er bei liquorpositiver Neurolues zweimal die Tau-Bande relativ vermehrt fand, vermutet BAUER 40 einen Zusammenhang dieser Globuline mit immunbiologischen Reaktionen. In einer späteren Arbeit (BAUER 47) bemerkt er aber einschränkend, keine andere sichere Korrelation gefunden zu haben als zu dem Gesamteiweissgehalt des Liquors. Neben Gamma-Globulinerhöhungen sahen auch R. M. SCHMIDT 721, LOWENTHAL 497 und KNAPP 433 eine Zunahme der Tau-Fraktion bei Neurolues. Signifikante relative Vermehrungen der Tau- neben der Gamma-Globulinfraktion beschrieben SCHINKO 716 und TSCHABITSCHER auch bei der multiplen Sklerose. Nach LOWENTHAL 497 finden sich auffallend hohe Tau-Fraktionswerte im Agarpherogramm bei Guillain-Barréschem Syndrom im Gegensatz zu den anderen Befunden bei gestörter Schrankenfunktion und bei der subakuten Leucoencephalitis und der Trypanosomiasis. Am häufigsten wird eine Verminderung der Tau-Fraktion beim Mischpherogramm gefunden (BAUER 40, 44, R. M. SCHMIDT 721, 731 u. Mitarb.), wie unter anderen von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. und MATIAR 527 u. Mitarb. bei Meningitiden beschrieben haben. Auch FRICK 266 hat erniedrigte Werte beobachtet bei chronischen Entzündungen des Zentralnervensystems, insbesondere Meningitiden, bei der multiplen Sklerose und bei Hirntumoren, relative Erhöhungen des Liquortransferringehaltes sah er bei systematischen Atrophien und vereinzelt bei der Epilepsie.

Gamma-Globuline

Die im elektrischen Feld am langsamsten wandernde Fraktion hat TISELIUS 802 Gamma-Globulin genannt. Es ist erwiesen, dass den meisten, wenn nicht gar allen, Gamma-Globulinen Antikörpereigenschaften zukommen. Sie werden deshalb auch als Immunglobuline bezeichnet (HEREMANS 352). Eine andere Definition, die sämtliche im Plasma zirkulierende Antikörper umfasst, rechnet alle diejenigen Proteine zu den Gamma-Globulinen, die sich infolge ihrer besonderen Antigenstruktur durch Anti-Gamma-Antikörper präzipitieren lassen. Dieser Begriff ist weiter als der erste, da er neben der grossen Menge der elektrophoretischen Gamma-Globuline auch einen geringen Teil der Alpha_2 - und Beta-Globu-

line umfasst. Auch mit der immunoelektrophoretischen Methode lässt sich zeigen, dass die Präzipitationslinie der Gamma-Globuline bis in den Bereich der Beta- und der Alpha₂-Globuline reicht (BURTIN 118). Aber auch die Gamma-Globuline im engeren Sinne stellen eine nur scheinbar einheitliche Fraktion dar. Bei der Papierelektrophorese normalen menschlichen Liquors erscheinen die Gamma-Globuline als eine breitbasige Fraktion, Unterfraktionen kommen seltener vor als bei den schneller wandernden Globulinen (DITTMER 202). Erst mit zonelektrophoretischen Verfahren gelingt die Trennung in Gamma_{1A}-, Gamma_{1M}- und Gamma₂-Globuline. Die quantitativ wichtigste und funktionell bedeutsamste Fraktion des Gamma-Globulinkomponentensystems besteht in den Gamma₂-Globulinen. Diese Fraktion wird wiederum von verschiedenen Komponenten gebildet, die sich durch ihren Neuraminsäuregehalt und somit durch ihre elektrophoretische Beweglichkeit unterscheiden. Auch die kohlenhydratreichere Gamma_{1A}-Komponente des Gamma-Globulinsystems und ebenfalls die mit Gamma_{1M} bezeichneten Makroglobuline sind elektrophoretisch uneinheitlich.

Im Serum stellen die Gamma-Globuline die stärkste Globulinfraktion dar. Im Liquor fand BOOIJ 90, 91 Gamma-Globuline zuerst nur unter pathologischen Bedingungen. Doch mit der Einführung ausreichender Einengungsverfahren konnte auch regelmässig eine Gamma-Globulinfraktion dargestellt werden. Nur wenige Autoren beschreiben eine unscharf abgebildete Gamma-Globulinfraktion, die "mitunter kaum zu sehen" ist (FEUDEL 237 und KNAPP).

Anfangs glaubten einige Untersucher, dass auch im Liquor die Gamma-Globuline die übrigen Globulinfraktionen quantitativ überwiegen (CASPANI 125, EWERBECK 230, SCHNEIDER 735 u. Mitarb., TANAKA 796, GOMIRATO 299, WESSELMANN 858 u. Mitarb.). Genauere Untersuchungen ergaben aber bald, dass die Gamma-Globulinfraktion normalerweise niedriger ist als die Beta-Globulinfraktion. Die Liquor-Gamma-Globuline verhalten sich ausserdem zu den Serum-Gamma-Globulinen wie 1 : 2 (C. SCHMIDT 719 u. Mitarb., MATIAR 527, CERVOS-NAVARRA 30 u. Mitarb., FRICK 259, R. M. SCHMIDT 729). Einige Untersucher sahen häufig eine zweigipfelige Gamma-Globulinfraktion (BÜCHER 112 u. Mitarb., DELANK 166). Wenn wir uns die Uneinheitlichkeit der Gamma-Globuline im Serum vor Augen halten, können wir nicht erwarten, dass die Liquor-Gamma-Globuline einheitlich sind. DELANK 166 hielt die Einheitlichkeit schon für unwahrscheinlich. In der Tat sind im Liquor in geringer Konzentration neben den Gamma₂- auch Gamma_{1A}- und Gamma_{1M}-Globuline nachzuweisen (WUHRMANN 872 u. Mitarb.).

Mit Ultrazentrifugenuntersuchungen konnte PRESS 625 unter den Liquor-Gamma-Globulinen eine langsam wandernde Komponente darstellen, die die Salzsäure-Collargol-Reaktion schützt. In pathologischen Liquores fand KUTT 454 u. Mitarb. zwei verschiedene abnorme Gamma-Globuline. Serumproteine mit einem höheren Molekulargewicht als demjenigen der Gamma₂-Globuline sind in dem normalen Liquor nur selten nachweisbar. Auch Lipoproteide der Gam-

ma-Fraktion sind in normalem Liquor nicht darzustellen (FRICK 265).

Bei der Agargelelektrophorese (D. PETTE 601) des Liquor cerebrospinalis ist die Konzentration der Gamma-Globuline erheblich geringer als bei der Paperelektrophorese. Sie ermöglicht aber die Unterteilung in mehrere Unterfraktionen (BAUER 47). D. PETTE 601 konnte regelmässig 2 scharf getrennte Banden darstellen, die er Gamma_1 - und Gamma_2 -Globuline nannte. LOWENTHAL 497, 497, LOWENTHAL 503 u. Mitarb. konnten 7-8 Unterfraktionen der Gamma-Globuline darstellen; normalerweise kommt immer die Gamma_3 -Globulinfraktion und etwas weniger häufig das Gamma_1 - und Gamma_2 -Globulin vor. Die Zuordnung einer schneller als das Gamma_1 -Globulin wandernden Fraktion zu den Beta- oder Gamma-Globulinen ist im Agarpherogramm schwierig. Nach dem Gamma_3 -Globulin können noch drei bis vier Fraktionen folgen, die ausnahmsweise auch in normalem Liquor beobachtet werden, häufiger aber in pathologischen Liquores; da ihre Konzentration normalerweise 0,5-1 % nicht übersteigt, sieht LOWENTHAL 497 eine höhere Konzentration als pathologisch an. In seinen letzten Veröffentlichungen gelangt er entgegen seiner früheren Auffassung (LOWENTHAL 503 u. Mitarb.) zu der Feststellung, dass bei der Agarelektrophorese es auch physiologischerweise nicht nur Unterschiede in der Konzentration, sondern auch in der Häufigkeit des Erscheinens einer Fraktion gibt. Relativ konstant bleibt nur die relative Wanderungsgeschwindigkeit der einzelnen Unterfraktionen. Die Konzentrationen variieren unter physiologischen und pathologischen Bedingungen, die Häufigkeiten hauptsächlich unter pathologischen.

Die Unterteilung der Gamma-Globuline hat eine besondere Bedeutung für die Differentialdiagnose der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis, der Neurolues und der multiplen Sklerose. Das Gamma_1 -Globulin bleibt bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis normal, steigt aber bei anderen neurologischen Erkrankungen, besonders der multiplen Sklerose, an. Die Gamma_2 -Fraktion wird hingegen bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis erhöht gefunden. Das Gamma_3 -Globulin ist bei den meisten Erkrankungen des Zentralnervensystems, die zu einem Anstieg der Gamma-Globuline führen, stark erhöht mit Ausnahme der Gliome des Grosshirns. Das Gamma_4 - und Gamma_5 -Globulin kommen fast nur vor, wenn pathologische Gamma-Globulinerhöhungen vorliegen, besonders also bei der multiplen Sklerose, der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis und der Neurolues. Die zwischen dem Gamma_2 - und Gamma_3 -Globulin wandernde Gamma_1 -Fraktion (i - intermediär) wird selten angetroffen, die Gamma_5 -Fraktion wesentlich häufiger; die pathophysiologische Bedeutung beider Fraktionen ist bisher noch gering, die Gamma_1 -Fraktion wird am ehesten bei der Neurolues beobachtet. Das Gamma_7 -Globulin findet sich nur in stark pathologischen Liquores, vor allem bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis. Ausser den Gamma-Globulinerhöhungen, die bestimmte Unterfraktionen bevorzugen, sah LOWENTHAL 497 einen Typ diffuser relativer Gamma-Globulinvermehrung, der hauptsächlich die Gamma_3 -Fraktion be-

trifft. Dieser Typ kommt besonders bei Meningoencephalitiden, dem Guillain-Barréschen Syndrom und bei Tumoren vor. Als Normalwerte für die Liquor-Gamma-Globuline in der Agar-Gelelektrophorese werden 5,6 % (LOWENTHAL 495) und 5,1 % (LOWENTHAL 503 u. Mitarb.) angegeben. R.M. SCHMIDT 727, der die Methode nach WIEME benutzt kann die Liquor-Gamma-Globuline mit der Agarelektrophorese normalerweise in 4 Banden unterteilen, in pathologischen Liquores beobachtet er bis zu 7 Gamma-Globulinbanden.

Mit der immunoelektrophoretischen Methode brachten SCHEIFFARTH 709 u. Mitarb. die Gamma-Globuline als eine einzige Linie zur Darstellung; die von ihnen gelegentlich beobachteten Doppellinien fassten sie nicht als zwei Komponenten auf, sondern erklärten sie mit Diffusionseffekten. Diese gewöhnliche Gamma-Globulinlinie wird Gamma_A - oder Gamma_{SS} -Globulin (ss = sensu stricto) oder -nach der Sedimentationskonstante- 77S Gamma-Globulin genannt. Die Verdoppelung der Präzipitationslinie heisst Gamma_B - oder Gamma_E -Globulin (E = extra). Der von der immunoelektrophoretischen Analyse des Serums her bekannte, bis in den Bereich der Alpha_2 -Globuline reichende, anodische Teil der Gamma_{SS} -Linie mit dem höheren Neuraminsäuregehalt (SCHULTZE 750 u. Mitarb.) wird im normalen Liquor vermisst (URSING 815). Gelegentlich wird hinter dem Gamma_{SS} -Globulin ein langsam wanderndes Globulin angetroffen, das DENCKER 189 u. Mitarb. Gamma_R -Globulin genannt haben (R = retarded) und das dem Gamma_C -Globulin (c = cathodik) entspricht. Die Gamma_{7S} -, Gamma_E - und Gamma_C -Globuline sind immunologisch identisch und sind sämtlich darstellbar mit Immunsereen gegen Serum-Gamma-Globulin (DENCKER 189 u. Mitarb.). Davon abzutrennen ist das Beta_2 -Makroglobulin, das nur von einigen Untersuchern als Gamma_2 -Makroglobulin mit zu den Gamma-Globulinen gerechnet wird (URSING 815). Wie bereits erwähnt, kommt es nicht im normalen Liquor vor, sondern nur, wenn ein immunologischer Vorgang abläuft. Die in pathologischen Liquores zu beobachtende Gamma_X -Globulinlinie entspricht nach SCHULTZE 750 u. Mitarb. dem C-reaktiven Protein (DENCKER 189 u. Mitarb.). Ausser den erwähnten Gamma-Globulinen zählt HEREMANS 352 die Beta_{2A} -, Beta_{2B} -, Beta_{2M} - und Beta_{2X} -Globuline zu den Immunglobulinen.

Mit speziellen Immunsereen gegen menschliches Liquoreiweiss fanden DENCKER 190 und SWAHN im Liquor im Bereich der Beta_2 - und Gamma-Globuline 3 Präzipitationslinien, die sich im entsprechenden Serum nicht nachweisen liessen, und sie vermuteten deswegen, dass diese Proteine liquorspezifisch seien und dass sich noch weitere liquorspezifische Proteine finden liessen. In einer späteren Untersuchung beschrieb DENCKER 182 zwei Gamma-Globulinkomponenten, die ebenfalls nur mit Antisereen gegen menschliche Liquorproteine ausschliesslich im Liquor dargestellt werden konnten. Er hielt sie für normale Bestandteile des Liquors. Diese in Spuren vorkommenden Proteine lassen sich nach HOCHWALD 365, 366 u. Mitarb. und nach FRICK 268 auch in anderen Körperflüssigkeiten nachweisen, sie sind also nicht liquorspezifisch, ihre relative Kon-

zentration ist aber im Liquor sehr viel höher als im Serum. Das mit Antiseren gegen normale Eiweisskörper im Liquor darstellbare Gamma-trace-Globulin konnte FRICK 268 in 96 von 107 Liquores nachweisen; ein unterschiedliches Verhalten in normalen und pathologischen Liquores war nicht festzustellen.

Die meisten Untersucher wiesen die Identität der Liquor-Gamma-Globuline mit den Serum-Gamma-Globulinen nach und sahen keinen Hinweis auf das Vorkommen liquorspezifischer Proteine (BURTIN 117). Die immunologische Identität der Gamma-Globuline im Serum und im Liquor haben BURTIN 119 und POCIDALO und FRICK 259, FRICK 270 u. Mitarb. unter normalen und pathologischen Bedingungen nachgewiesen. Andererseits haben FRICK 272 u. Mitarb. mit Radioisotopenversuchen zeigen können, dass es unter pathologischen Bedingungen eine "liquoreigene" Komponente der Gamma-Globuline gibt. Durch kombinierte Chromatographie konnten TOURTELLOTTE 810 u. Mitarb. aus Liquor-Gamma₂-Globulin 5 Unterfraktionen präparieren, von denen eine bei der multiplen Sklerose vermehrt auftrat. Alle diese Befunde, die teilweise aus technischen Gründen noch einer Reproduzierbarkeit entbehren, müssen erst in einer Reihe von Nachuntersuchungen zur Übereinstimmung gebracht werden. Vorläufig stellen sich die Liquor-Gamma-Globuline im Immunopherogramm mit den meisten benutzten Antiseren als eine immunologisch einheitliche Linie dar, die sich bis in den Alpha₂-Globulinbereich erstrecken kann.

Unter den Funktionen der Gamma-Globuline spielen die Transportaufgaben nur eine untergeordnete Rolle (DITTMER 202). Zu den Gamma-Globulinen gehören sämtliche im Plasma zirkulierenden Antikörper; bis jetzt haben sich noch keine physikalischen oder chemischen Unterschiede zwischen Gamma-Globulinen mit und ohne Antikörperaktivität auffinden lassen (SCHULTZE 750 u. Mitarb.). Die Antikörperaktivität wird deswegen nicht von einer unterschiedlichen Aminosäurezusammensetzung, sondern von einer anderen Sekundär- oder Tertiärstruktur der Polypeptidketten her abgeleitet. Nach einer Theorie von PAULING 585 u. Mitarb. erfährt die Polypeptidkette unter dem Einfluss des Antigens eine besondere für die Antikörperspezifität verantwortliche Faltung. Eine zur Immunisierung führende Antigenzufuhr erhöht den Antikörperspiegel, nach WUHRMANN 872 u. Mitarb. besteht eine direkte mathematische Beziehung zur Antigendosis. Es kann zur Zeit noch nicht endgültig entschieden werden, ob allen normalen Gamma-Globulinen Antikörperspezifität zukommt (SCHULTZE 750 u. Mitarb., WUHRMANN 872 u. Mitarb.).

Als Bildungsort der Gamma-Globuline des menschlichen Serums wird heute allgemein das Cytoplasma der Plasmazellen angesehen. Infolge des ubiquitären Vorkommens der Plasmazellen werden die Gamma-Globuline im Gegensatz zu den Albuminen, Alpha- und Beta-Globulinen, die in den Leberparenchymzellen synthetisiert werden, nicht ausschliesslich in einem Organ gebildet, sondern in allen heranwachsenden Plasmazellen und somit in jedem zum retikuloendothelialen System gehörenden Gewebe. SCHÖNENBERG 737 betrachtet das

subarachnoidale Gewebe als potentielles lymphatisches Gewebe und ordnet es dem RES zu; die Gamma-Globulinerhöhung bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems erklärt er durch "intramurale" Antikörperbildung. Da die Gamma-Globuline im Liquor häufig isoliert erhöht sind (DELANK 166) und da sie unabhängig von der Regulation der Serumproteine zu sein scheint (BAUER 44), nahmen zahlreiche Liquorforscher an, dass die Gamma-Globuline wenigstens zu einem Teil aus dem Zentralnervensystem stammen (BAUER 40, 44, BÜCHER 112, BUSCAINO 120, CORSINI 150, DELANK 166, ESSER 228 u. Mitarb., FIELD 240, FRANTZEN 252, GRASSI 307, KUITZIM 457 u. Mitarb., ROBOZ 643 u. Mitarb., SCHINKO 716, 717, R.M. SCHMIDT 722, 724, R.M. SCHMIDT 731 u. Mitarb., SCHÖNENBERG 736, 737, STEGER 786 u. a.). Einen vermehrten Übertritt der Antikörper in den Liquor und eine Anreicherung im Liquor unter pathologischen Bedingungen nahmen nur BOOIJ 95 und MUMENTHALER 554 u. Mitarb. an.

Die bei der Neurolues vermehrt auftretenden Gamma-Globuline haben bereits K.F. SCHEID 697 u. Mitarb. als Antikörper aufgefasst. K.F. SCHEID 697 u. Mitarb. konnten zeigen, dass die Wassermann-Reagine zur Gamma-Globulinfraktion des Serums und des Liquors gehören. NEURATH 562 u. Mitarb. wiesen nach, dass der syphilitische Antikörper elektrophoretisch zwischen der Beta- und Gamma-Globulinfraktion wandert. Nach JUNG 393 liegen die für das Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion erforderlichen Reagine im Bereich der Gamma-Globuline des Serums und des Liquors. FRICK 270 u. Mitarb. konnten nachweisen, dass die im Liquorraum entstandenen Wassermann-Antikörper mit den Gamma-Globulinen des Serums immunologisch identisch sind. Bei Mumps geht der Antikörpernachweis im Liquor mit einer Gamma-Globulinvermehrung im Liquorperogramm einher (LENNARTZ 485). Aus dem parallelen Anstieg der Gamma-Globuline und der Lymphozytenzahl im Liquor cerebrospinalis bei chronischen Entzündungen und nach intrathecaler Tuberkulinapplikation schliesst FIELD 240 auf die Produktion eines Teils der Gamma-Globuline im retikuloendothelialen System der Liquorräume.

Eine Reihe weiterer klinischer und experimenteller Untersuchungen sprechen für die Entstehung von Gamma-Globulinen im Zentralnervensystem oder seinen Hüllen. FRICK 272 u. Mitarb. haben die Abstammung der Liquor-Gamma-Globuline nach Markierung mit J^{131} bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen untersucht. Sie fanden, dass die Gamma-Globuline die Blut-Liquorschranke entsprechend ihrem höheren Molekulargewicht deutlich langsamer passieren als die Albumine. Dabei entstammen die im normalen Liquor vorkommenden Gamma-Globuline ausschliesslich dem Serum; bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems kommen aber zu dem "Serumanteil" noch "liquoreigene" Gamma-Globuline hinzu, als deren Bildungsstätte FRICK 272 die Hirnhäute und das mesenchymale Gewebe annimmt. Bei nichtentzündlichen Erkrankungen hingegen stammen sämtliche Liquor-Gamma-Globuline aus dem Se-

rum. Bei der experimentellen Encephalomyelitis wird das Gamma-Globulin "von den Infiltratzellen im Gehirn, Rückenmark, Plexus und Leptomeninx" gebildet, wie FRICK 267 durch immunhistologische Untersuchungen mit Fluoresceiniso-thiocyanat konjugierten Antiseren gegen Gamma-Globulin zeigen konnte. Von den plasmacellulären Entzündungszellen gelangt das Gamma-Globulin durch chlorkrine oder apokrine Sekretion in den Liquor. Nach RIDLEY 636 soll auch das in den Entzündungsherden extracellulär gelegene Gammaglobulin von den Infiltratzellen stammen; Untersuchungen von SEITELBERGER 757 u. Mitarb. ergaben, dass es im Tierexperiment meist zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße für Eiweisskörper kommt, ohne dass jedesmal Infiltratzellen anwesend sind. Nach FRICK 267 sind die entzündlich infiltrierten Gefäße nicht nur von Gamma-Globulin, sondern auch von Albumin umgeben. Diese Befunde sprechen mehr für eine Schrankenstörung als Ursache des vermehrten extrazellulären Gamma-Globulins bei der experimentellen allergischen Encephalitis, das demzufolge eine andere Herkunft hat als das in den Liquor sezerniert vermehrte Gamma-Globulin. CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR sehen bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems, die mit einer Gamma-Globulinerhöhung im Liquor einhergehen, im mikroskopischen Schnitt eine ganz erhebliche Plasmazellenvermehrung meist in Gestalt von Plasmazellinfiltraten. Sie konnten sogar eine Parallelität der Zunahme der Gamma-Globuline und der Plasmazellen bei den gleichen zentralnervösen Erkrankungen feststellen. Extrem hohe Gamma-Globulinvermehrungen, wie sie bei der progressiven Paralyse und der diffusen Sklerose beobachtet werden, führen CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR auf eine durch den entzündlichen Prozess verursachte Proteinentartung zurück.

Dem Ausfall der Kolloidreaktionen im Vergleich zum Liquorpherogramm ist ein besonderes Kapitel gewidmet. Hier soll nur vorweggenommen werden, dass Vermehrungen der Liquor-Gamma-Globuline zu Linksausfällungen der Kolloidreaktionen führen, die teilweise durch Alpha₁-Globulinvermehrung verschleiert werden können. Goldsol-Reaktion und Gamma-Globulinvermehrung gehen nicht streng parallel; deswegen unterscheidet HABECK 328 eine "stumme" Gamma-Globulinvermehrung von einem kolloidfällenden Typ.

Während eine Verminderung der Gamma-Globuline im Liquor von MATIAR 528 u. Mitarb. in 2 Fällen von Gamma-Hypoglobulinämie beschrieben wird, gehört eine Vermehrung der Gamma-Globuline zu den häufigsten Liquorpherogrammveränderungen (HABECK 328, FRICK 259, MATIAR 528 u. Mitarb., R.M. SCHMIDT 729). MATIAR 528 u. Mitarb. sahen sie in 47,1 % von 1936 Pherogrammen. Mit einem Anstieg der Gamma-Globuline ist meist ein Abfall der Albumine verbunden (KOCH 439). Gelegentlich betragen die Gamma-Globuline mehr als 60 %, also mehr als die Albumine (HABECK 328). Die Vorfraktion im Liquor nimmt mit dem Anstieg der Gamma-Globuline ab (A. HOFMANN 379). Die Gamma-Globulinvermehrung geht nur bis 20 % der Gesamteiweiss-erhöhung parallel, bei einer Erhöhung der Gamma-Globuline über 20 % lässt

sich diese Beziehung nicht mehr aufweisen (MATIAR 528 u. Mitarb.). ROMAN 650 konnte in pathologischen Fällen eine hohe Gamma-Globulinbande, die nicht mit dem normalen Gamma-Globulin identisch ist, nachweisen. In agar-elektrophoretischen Studien konnten LOWENTHAL 503 u. Mitarb. zeigen, dass die Gamma-Globulinerhöhung bei verschiedenen Erkrankungen durch verschiedene Unterfraktionen bedingt sein kann.

Der Grad der Gamma-Globulinvermehrung ist von der Art und der Aktivität des zugrundeliegenden Prozesses abhängig (MACHETANZ 509 u. Mitarb.). Isolierte Gamma-Globulinvermehrungen, die nach dem Vorschlag von BAUER 40 Gamma-Typ genannt werden, finden sich vor allem bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen der Serumelektrophorese, in der Immunisierungsvorgänge bei akut entzündlichen Erkrankungen und noch mehr bei chronischen Entzündungen mit einer Vermehrung der Gamma-Globuline einhergehen (WUHRMANN 872 u. Mitarb.). Die Gamma-Globulinvermehrungen bei entzündlichen Erkrankungen wurden schon von K.F. SCHEID 696 u. Mitarb. als Gamma-globulinöses Exsudat bei Neurolues und multipler Sklerose beschrieben. HERRMANN 354 sprach in Anlehnung daran von Gamma-globulinösen Typen der Kolloidkurven. BOOIJ 91 vermochte Gamma-Globuline überhaupt nur in Liquores von entzündlichen Erkrankungen darzustellen. Da Gamma-Globulinvermehrungen besonders bei entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems beobachtet wurden (BAUER 40, DELANK 169 u. Mitarb., ESSER 221, MATIAR 527 u. Mitarb.), hielt man sie zuerst für ein Kriterium eines entzündlichen Prozesses. Doch für den Bereich der relativen Gamma-Globulinerhöhungen von 12-20 % trifft diese Vermutung nicht zu; in diesen Bereich fallen eine Reihe nichtentzündlicher Erkrankungen die mit einer Störung der Schrankenfunktion einhergehen (MATIAR 528 u. Mitarb., CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb.). Nur in seltenen Fällen mit Erhöhung der Serum-Gamma-Globuline -zum Beispiel bei einem Plasmocytom oder bei Leberzirrhose- übersteigt beim Vorliegen einer Schrankenstörung das Liquor-Gamma-Globulin 20 %, obwohl es sich nicht um eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems handelt (CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb.). Während bei einer Gamma-Globulinerhöhung von 15-20 % schon 52,6 % entzündliche Erkrankungen sind, finden sich bei einer Gamma-Globulinerhöhung von 20-25 % 94,4 % entzündliche und nur noch 5,6 % nichtentzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems (MATIAR 528 u. Mitarb.); mehr als 35 % Gamma-Globuline weisen nur die Liquores bei Encephalomyelitiden und Encephalitiden auf, die von MATIAR 528 u. Mitarb. als sogenannte "parenchymatöse Entzündungen" angesehen wurden (vergleiche HABECK 328). Bei den chronischen Entzündungen des Nervensystems fällt auf, dass die Gamma-Globulinvermehrung länger bestehen bleibt, als die Zell- und Gesamteiweißvermehrung (R.M. SCHMIDT 722). Dass die Gamma-Globulinerhöhung bei der Neurolues und auch bei der multiplen Sklerose mit der Antigen-Antikörperreaktion zu tun hat, haben schon K.F. SCHEID 696 u. Mitarb. vermutet. Nach

FRICK 272 u. Mitarb. werden die "liquoreigenen" Gamma-Globuline nur bei entzündlichen Erkrankungen produziert, FRICK 274 u. Mitarb. sehen aber nicht in jeder nichtentzündlichen Gamma-Globulinvermehrung einen Hinweis auf den infektiösen Charakter einer Krankheit, auch bei allergischen Vorgängen wie der experimentellen allergischen Encephalomyelitis stammen die vermehrten Gamma-Globuline aus dem Liquorraum; ähnliches mag für die multiple Sklerose gelten. Auch DELANK 166 sah Liquorpherogramme vom Gamma-Typ bei bakteriellen und viralen Entzündungen ebenso wie bei allergischen Reaktionen. Nach FRICK 265 ist das Verhältnis der Glykoproteide zu den Proteinen für die Gamma-Globuline bei entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute fast immer normal, während es bei Tumoren erhöht sein kann. Nach Untersuchungen mit der Agarelektrophorese beruht die Gamma-Globulinerhöhung bei Meningoencephalitiden vor allem auf einem Anstieg der Gamma_3 -Globuline, besonders rasch oder besonders langsam wandernde Komponenten sind im Unterschied zu der Neurolues und der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis nicht beteiligt (LOWENTHAL 497).

Zu einer passiv verursachten Erhöhung der relativen Gamma-Globulinwerte kommt es im Liquor durch Eindiffundieren der Serumproteine beim Sperrliquor (HABECK 328), beim Guillain-Barréschen Syndrom, verschiedenen Polyneuritiden, der akuten Phase der Meningitis und mitunter beim Hirnabscess (BAUER 40, MATIAR 528 u. Mitarb.). Meist werden infolge der Beimischung von Serumproteinen typische Änderungen der Liquorkonstellation hervorgerufen, so dass diese Pherogrammveränderungen unter der Bezeichnung Mischpherogramm zusammengefasst werden.

Bei Polyneuritiden haben DELANK 169 und MACHETANZ eine protein-cytologische Dissoziation mit relativer Gamma-Globulinvermehrung gesehen. Auch nach HABECK 328 gehen Neuritiden häufig mit einer leichten Gamma-Globulinvermehrung und fehlender oder nur mässiger Goldsolfällung einher. Ähnliche Beobachtungen hat R. M. SCHMIDT 722 gemacht.

Bei Meningitiden und besonders der Meningitis tuberculosa haben verschiedene Untersucher Gamma-Globulinvermehrungen beschrieben: ROSSI 583, VYMAZAL 831, 832, LAFON 463 u. Mitarb., von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. (besonders beim Abklingen bakterieller und abakterieller Meningitiden), FAVAZZA 232 u. Mitarb., NAKAJIMA 537, PETROVA 598, PLÜCKTHUN 619 u. Mitarb., SCHÖNENBERG 737 (bei Kindern), CASPANI 127, 128 u. Mitarb., MACHETANZ 509 u. Mitarb., HABECK 328, BAUER 47, BAUER 53 u. Mitarb., LATERRE 477 u. Mitarb., BELLINI 58 u. Mitarb., WENDER 855 u. Mitarb.). Nach MATIAR 527 u. Mitarb. ist die Gamma-Globulinerhöhung zu Anfang der Meningitis durch die Schrankenstörung bedingt, sie geht deswegen bald in ein Mischpherogramm über. Das Serumspektrum zeigt sich zuerst im lumbalen Liquor; das Verhältnis der Serum- zu den Liquor-Gamma-Globulinen beträgt dann 1 : 1. Nach einer Phase mit normalen Gamma-Globulinwerten

kommt es bei Meningitiden zu einem erneuten Anstieg der Gamma-Globuline aus intrathekalen Eigenproduktion. Die Gamma-Globuline bleiben auch noch erhöht, wenn das Gesamteiweiss und die Zellen bereits normal werden (HOFMANN 370). Später erst gehen die Gamma-Globuline auf die Normalwerte zurück, bei der Meningitis tuberculosa allmählich, auch bei den aseptischen Meningitiden nur zögernd und bei der Leptospirenmeningitis bleibt die Gamma-Globulinerhöhung. Andererseits kommt es bei anergischen Verlaufsformen der Meningitis tuberculosa garnicht erst zu einer Vermehrung der Gamma-Globuline. Im Agarphorogramm von Liquores bei Meningoencephalitiden hat R.M. SCHMIDT 727 bis 6 sich im Bereich der Gamma-Globuline scharf abzeichnende Banden beobachten können. Bei Kindern sahen MACHETANZ 509 und HABECK die stärksten Gamma-Globulinvermehrungen bei Meningoencephalitiden, Toxoplasmose des Zentralnervensystems und Encephalitiden; bei Meningitiden, Hirnabszessen und Neurolues sahen sie mittelgradige Gamma-Globulinvermehrungen.

Hirnabszesse mit Gamma-Globulinvermehrungen sind von BAUER 40, 47, ESSER 219, 221 und HABECK 328 beschrieben worden. Liquorphorogramme vom Gamma-Typ haben R.M. SCHMIDT 722, LATERRÉ 477 u. Mitarb. und HOFMANN 370 gelegentlich bei chronischen Encephalitiden beobachten können. LOWENTHAL 493 fand bei Encephalitiden einige Gamma-Globuline, die langsamer wandern als die normalerweise vorkommenden.

Die stärksten Gamma-Globulinvermehrungen im Liquor findet man bei der Panencephalitis Pette-Döring und der Leukoencephalitis van Bogaert (BAUER 40, 44, 47, BÜCHER 111, BÜCHER, KNAPP 431, LATERRÉ 477, DELANK 170 und SCHIMMELPENNING, HABECK 328, KARCHER 417 u. Mitarb., SCHINKO 715 u. Mitarb., KOLAR 444, KOLAR 417 u. Mitarb., BOOIJ 97, 95 u. a.). Die Gamma-Globulinerhöhung ist bei der Panencephalitis ausschliesslich im Liquorphorogramm zu finden (DELANK 170 u. Mitarb.) und geht mit keiner Erhöhung einer anderen Fraktion und keiner wesentlichen Gesamteiweissvermehrung einher (BAUER 44). Nach BAUER 47 kommt die hohe Gamma-Globulinvermehrung bei der Panencephalitis regelmässiger vor als die charakteristischen EEG-Veränderungen bei dieser Erkrankung. In der Gamma-Globulinfraktion soll es besonders der Glykoproteidanteil sein, der bei der subakuten Leukoencephalitis wesentlich erhöht ist (van WYMEERSCH 877, 878 u. Mitarb.). In der Agarelektrophorese des Liquors lassen sich bei der subakuten Leukoencephalitis alle langsamen Unterfraktionen der Gamma-Globuline darstellen, und zwar ist der grösste Teil der Gamma-Globulinerhöhung bedingt durch eine Vermehrung der Gamma_3 - und der Gamma_4 -Globuline, aber auch der Gamma_6 -Globuline; die Vermehrung betrifft hingegen nicht die Gamma_0 - und Gamma_1 -Fraktion. Gerade bei dieser Erkrankung hat LOWENTHAL 497 die am langsamsten wandernden pathologischen Gamma-Globuline (Gamma_7) gefunden. Die langsam wandernden Unterfraktionen sind bei den Erkrankungen mit chronischem

Verlauf wie der multiplen Skerose, Neurolues und Trypanosimiasis seltener erhöht. Da bei verschiedenen Erkrankungen mit Gamma-Globulinvermehrung verschiedene Unterfraktionen betroffen sein können, bietet die Agarelektrophorese nach LOWENTHAL 487 eine Unterscheidungsmöglichkeit dieser Erkrankungen.

Hohe Gamma-Globulinwerte sind auch bei den verschiedenen Formen der Neurolues beschrieben worden (BAUER 40, BAUER 53 u.Mitarb., LABHART 458 u.Mitarb., ESSER 219, 221, FLEMMING 248, HOFMANN 370, VYMAZAL 831, LAFON 463, 464 u.Mitarb., FEUDEL 237 u.Mitarb., MUMENTHALER 554 u.Mitarb., SCHINKO 715 u.Mitarb., HARTE 341 u.Mitarb., LATERRÉ 477). 1945 haben K.F. SCHEID 695, 696 u.Mitarb. die progressive Paralyse wegen des Liquorbefundes ("Gamma-globulinöses Exsudat") eine Gamma-globulinöse Entzündung genannt. Sie haben die Gamma-Globulinvermehrung schon mit der Antikörperbildung in Beziehung gebracht. ESSER 219 bemerkte, dass die Gamma-Globulinvermehrung besonders den vorderen Anteil der Gamma-Globulinfraktion betraf. Andere Untersucher sahen neben der Gamma-Globulinerhöhung eine Vermehrung auch der Beta- und Tau-Fraktion (KNAPP 433, R.M. SCHMIDT 721, BAUER 47). Diese Befunde wurden mit den Untersuchungen von NEURATH 562 u.Mitarb. in Zusammenhang gebracht, aus denen hervorgeht, dass die Syphilisantikörper im elektrischen Feld zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen wandern (ESSER 219). Auch bei Lues connata mit Beteiligung des Zentralnervensystems sind hohe Gamma-Globulinwerte beobachtet worden (MACHETANZ 509 u.Mitarb.). Im Gegensatz zu der Panencephalitis und der multiplen Sklerose können bei der Neurolues auch andere Fraktionen des Liquorperogramms erhöht und besonders das Gesamteiweiss vermehrt sein. Meist findet sich ebenfalls im Serumperogramm eine Gamma-Globulinvermehrung. Im Gegensatz dazu sahen CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR bei einer progressiven Paralyse mit signifikanter Hypo-Gamma-Globulinämie eine massive Gamma-Globulinerhöhung; sie glaubten aus diesem Befund auf die Entstehung der Gamma-Globuline im Zentralnervensystem schliessen zu können. Einen exakten Beweis für die Vermutung, dass die Gamma-Globuline bei der Neurolues im Liquorraum selbst gebildet werden, erbrachten erst die Untersuchungen mit γ^{131} markiertem Gamma-Globulin (FRICK 272 u.Mitarb.). Mit Hilfe der Agarelektrophorese hat R.M. SCHMIDT 727 bei der Lues cerebrospinalis 7 Banden im Bereich der Liquor-Gamma-Globuline darstellen können, von denen die ersten 4 deutlich vermehrt sind. Nach LOWENTHAL 497 stammen die Gamma-Globuline, die bei der Neurolues vermehrt auftreten, aus dem breiten Bereich von den schnell wandernden γ_0 -Globulinen bis zur γ_4 -Fraktion. Auch im Agarperogramm werden die höchsten Gamma-Globulinwerte von den Neuroluesformen erreicht.

Die Liquorbefunde bei den einzelnen Formen der Neurolues hat MATIAR-VAHAR 529 in einer eingehenden Studie beschrieben. Bei der progressiven Paralyse fanden sich die grössten Gamma-Globulinvermehrungen, die den norma-

len Wert der Albumine oft überstiegen; in 10 % der Fälle war die Fraktion aufgespalten in eine niedrige Gamma_1 - und eine höhere Gamma_2 -Fraktion. Bei der Lues cerebrospinalis waren die Gamma-Globuline stark erhöht, während sich bei der Tabes dorsalis relativ geringere Gamma-Globulinvermehrungen fanden. Die Normalisierung der Gamma-Globulinwerte unter der antiluischen Behandlung geht bei der progressiven Paralyse am langsamsten vonstatten. Während KABAT 395 u. Mitarb. ein relativ rasches Absinken der vermehrten Gamma-Globuline unter der Therapie beschrieben, sah DELANK 166 auch nur einen langsamen Gamma-Globulinabfall, dem die klinische Besserung und der Rückgang der übrigen Liquorbefunde zeitlich deutlich vorausgehen.

Gamma-Globulinvermehrungen sind auch bei Ascaridenschädigung des Gehirns (LABHART 458 u. Mitarb.), bei Cysticerkose (SPINA-FRANCA 777, 779) und bei Trypanosomiasis (JANSSENS 388 u. Mitarb., LOWENTHAL 503 u. Mitarb.) beschrieben worden. Im Agarphorogramm sahen LOWENTHAL 503 u. Mitarb. bei Trypanosomeninfektion einen diffusen Anstieg lediglich der Gamma_2 - und Gamma_3 -Globuline und fast keine Veränderung der langsam wandernden Gamma-Globuline.

Neben der Neurolues haben SCHEID 695, 696 die multiple Sklerose zu den "Gamma-globulinösen Entzündungen" gerechnet. Mit Ausnahme weniger Untersuchungen (LABHART 458 u. Mitarb.) wird die Gamma-Globulinerhöhung allgemein für ein differentialdiagnostisches Kriterium der multiplen Sklerose angesehen. In unzähligen Arbeiten wird von einer mehr oder weniger hohen isolierten Gamma-Globulinvermehrung bei der multiplen Sklerose berichtet: KABAT 396, 397 u. Mitarb., BAUER 40, 43, 44, 47, VOLK 827, 829, STEGER 784, 788, YAHR 879, 880 u. Mitarb., ESSER 219, 221, KNAPP 431, 433, R. M. SCHMIDT 721, 722, 724, SCHMIDT 731 u. Mitarb., DELANK 166, ZIEGLER 885 u. Mitarb., ROBOZ 641, 643, 644, MUMENTHALER 554, SCHINKO 715, 716, van SANDE 672, 674 u. Mitarb., DOWZENKO 205 u. Mitarb., KARCHER 417 u. Mitarb., VYMAZAL 837 u. Mitarb., FEUDEL 237 u. Mitarb., CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb., LOWENTHAL 496, LOWENTHAL 503 u. Mitarb., BELANGER 57 u. Mitarb., IVERS 386 u. Mitarb., HARTER 341 u. Mitarb., SCHAPIRA 692 u. Mitarb., McPHERSON 512, ALY 6, PLUM 621 u. Mitarb., FLEMMING 248, HOFMANN 370, HABECK 328, LATERRÉ 477 u. Mitarb., GOA 294 u. Mitarb. und viele andere).

Ausgeprägte Gamma-Globulinvermehrungen werden besonders bei schubweisem Verlauf der Erkrankungen gefunden (BAUER 53 u. Mitarb., SCHINKO 717 u. Mitarb.); bei akuten, schubförmigen multiplen Sklerosen sahen CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR häufig im Liquorphorogramm eine Aufspaltung in Gamma_1 - und Gamma_2 -Globuline. Eine signifikante Gamma-Globulinerhöhung fand BAUER 43 in 51 %, in einer späteren Untersuchung (BAUER 53 u. Mitarb.) in 63 % der Liquores bei multipler Sklerose; andere Autoren fanden diese Veränderung in 65 % (PLUM 621 u. Mitarb.), in 66,5 % (YAHR 879

u.Mitarb.), in 73 % (ZIEGLER 885 u.Mitarb.), in 75 % (IVERS 386 u.Mitarb.), in 85 % (SCHINKO 716 u.Mitarb.) und immunochemisch; KABAT 394 u.Mitarb. und sogar in 90 % (VYMAZAL 737 u.Mitarb.). Als differentialdiagnostisches Hilfsmittel führten VOLK 827,829 u.Mitarb. das sogenannte Proteinprofil und SCHINKO 715,717 u.Mitarb. den Gamma-Quotienten als Ausdruck des Verhältnisses Liquor- zu Serum-Gamma-Globulin in die praktische Liquordiagnostik ein. SCHINKO 717 u.Mitarb. haben das Verhalten der Gamma-Globuline im Ablauf der multiplen Sklerose verfolgt; sie fanden nach zehnjähriger Dauer der Erkrankung einen Abfall der Gamma-Globuline.

Nach BRADSHAW 102 besteht eine enge Korrelation zwischen der Höhe der Liquor-Gamma-Globuline und der klinischen Aktivität der multiplen Sklerose. A.HOFMANN 370 vermutet, dass es sich bei Liquores ohne Gamma-Globulinvermehrung um sogenannte "ausgebrannte Fälle" der multiplen Sklerose handelt. FRICK 272 u.Mitarb. nehmen auch für die Gamma-Globulinvermehrung bei der multiplen Sklerose einen "liquoreigenen" Anteil, der nicht aus dem Serum stammt an. Nach FRICK 274 u.Mitarb. kommt es auch bei der experimentellen allergischen Encephalomyelitis des Kaninchens zu einer liquoreigenen Gamma-Globuline von plasmazellulären Entzündungszellen gebildet und gelangen von dort in den Liquor (FRICK 267). Im Agarphorogramm des Liquors multipler Sklerosekranker sah R.M.SCHEID 727 wiederholt eine Zunahme der Beta-Tau-Globulingruppe neben einer Gruppe von 4 Gamma-Globulinbanden, von denen die Gamma₃-Fraktion am meisten vermehrt ist. LOWENTHAL 497 stellte mit Hilfe der Agarelektrophorese fest, dass die Gamma-Globulinvermehrung bei der multiplen Sklerose hauptsächlich durch einen Anstieg der Gamma₂- und Gamma₃-Fraktion bedingt ist; die sehr langsam wandernden Gamma-Globuline fand er nur selten erhöht.

Bei der Cellulose-Chromatographie fanden TOURTELLOTTE 810 u.Mitarb. das Gamma₂-Globulin (Gamma_{7S}-Globulin) in den Unterfraktionen 1-5, das Beta₂-Makroglobulin aber über das gesamte Chromatogramm einschliesslich Fraktion 1-5 verteilt. Bei 9 Patienten mit multipler Sklerose fand sich eine Erhöhung der Unterfraktion 1. Rechromatographie der Untergruppen 1-5 ergab nur für die Liquores der Patienten mit multipler Sklerose und mit Neurohras eine Auftrennung in zwei Gruppen, die von TOURTELLOTTE 810 u.Mitarb. CM-I und CM-II genannt werden von normalen Liquores konnte nur CM-I erhalten werden. Die Autoren halten die zweite Gruppe Liquorproteine, die bei Gesunden nicht auftritt und die zu den Gamma₂-Globulinen gehört, für das Reaktionsprodukt des Subarachnoidalraumes auf bestimmte Krankheiten wie die multiple Sklerose und die Neurohras.

Mit der immunoelektrophoretischen Methode beobachtete R.M.SCHMIDT 728 mehrfach eine Zunahme des anodischen Teils der Gamma-Globuline und gelegentlich zusätzlich die Gamma_X-Linie. Auch DENCKER 189 und SWAHN fanden eine Vermehrung des anodischen Teils des Gamma_{SS}-Globulins bei 16 von

22 Patienten und eine deutliche Gamma_X-Fraktion bei 6 von 22 Patienten. CLAUSEN 133 sah im Immunopherogramm bei akuter multipler Sklerose ausserdem vermehrt Beta_{2A}- und Beta₂-Makroglobulin (welches -wie bereits erwähnt- dem Gamma₁-Makroglobulin anderer Untersucher entspricht). In einer späteren Mitteilung berichtet DENCKER 183 neben der Vermehrung des anodischen Teils des 7S-Gamma-Globulins von dem Auftreten des Gamma_E- und Gamma_C-Globulins und des Beta₂-Makroglobulins bei Verwendung gewöhnlicher Immunsereen und von der Darstellung der von ihm bei normalen Liquores beschriebenen (DENCKER 182) besonderen Präzipitationslinie bei Verwendung von Antiserum gegen Liquorproteine; ausserdem zeigt das 7S-Gamma-Globulin meist eine Verdoppelung der Präzipitationslinie, die DENCKER 183 hier 7SI und 7SII nennt. Alle diese Veränderungen des Immunoэлектроpherogramms sieht er aber nicht für spezifisch für die multiple Sklerose an.

Nach HALLETT 336 u. Mitarb. wird eine relative Gamma-Globulinvermehrung auch bei der Neuritis nervi optici unbekannter Ätiologie regelmässig angetroffen; die Beta-Globulinwerte sind kompensatorisch erniedrigt, die Gesamteiweisswerte sind erhöht. Das Serumpherogramm zeigt dabei keine Besonderheiten.

Über eine Gamma-Globulinerhöhung bei Epilepsie gibt es nur wenige Mitteilungen (LEVI 488 u. Mitarb., HOFMANN 370). HOFMANN 370 fand nur in 10 % von 71 Liquores bei Epilepsie eine Vermehrung der Gamma-Globuline, in 90 % ergaben sich normale Werte oder Vermehrungen der Beta-Globuline. Er macht eine vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke für die Gamma-Globulinvermehrung verantwortlich.

Bei den degenerativen Erkrankungen bleiben die Gamma-Globuline niedrig (SCHINKO 717 u. Mitarb.), gelegentlich findet sich bei Systematrophien eine Gamma-Globulinverminderung mit einer relativen Zunahme der proteingebundenen Kohlenhydrate (FRICK 265). Bei Hirnatrophien werden selten Gamma-Globulinzunahmen im Liquorpherogramm gesehen (DE RISIO 199 u. Mitarb., MATULAY 534 u. Mitarb., DELANK 167). Dieser Befund findet sich beim Hydrocephalus internus relativ häufiger als beim Hydrocephalus externus. Den Beta-Globulinveränderungen kommt bei den hirnatrophischen Prozessen eine grössere Bedeutung zu. Nach MACHETANZ 509 u. Mitarb. kann die Gamma-Globulinerhöhung bei einem encephalographisch festgestellten Hydrocephalus einen wichtigen Hinweis für eine entzündliche Komponente des Leidens ergeben.

Auch bei Tumoren des Zentralnervensystems sind Gamma-Globulinvermehrungen nur gelegentlich beobachtet worden (DELANK 166, SCHINKO 715 u. Mitarb., HABECK 328). Im Immunopherogramm ist wie bei der multiplen Sklerose der anodische Anteil der Gamma-Globuline vermehrt, nicht aber das Gamma_C- und Gamma_E-Globulin; ausserdem lassen sich die normalerweise nicht im Liquor darstellbaren Proteine wie Beta_{2A}-, Beta₂-Makro-, Beta_{2B}-

und Beta₂X-globulin und Beta₁-Lipoprotein und Fibrinogen aufzeigen (SVEN-NILSON 793 u.Mitarb., DENCKER 189 u.Mitarb.). Gamma-Globulinvermehrungen bei Hirntumoren finden sich fast ausschliesslich bei zum Serumdurchtritt führenden Verdrängungs- und Kompressionserscheinungen, die dann auch zu einem Anstieg des Gesamteiweisses führen (HABECK 327, VYMAZAL 831).

Neben der Elektrophorese des eingeeengten Liquors sind einige chemische und immunochemische Verfahren zur quantitativen Bestimmung der Liquor-Gamma-Globuline angegeben worden. Am bekanntesten ist die immunochemische Methode von KABAT 394, 395 u.Mitarb. Die Gamma-Globuline im Liquor werden mit einem Antiserum, das von mit Gamma-Globulinen immunisierten Kaninchen stammt, präzipitiert, anschliessend wird das Präzipitat abzentrifugiert, gewaschen und mit einem modifizierten Kjeldahl-Verfahren quantitativ bestimmt. Der Gehalt an Gamma-Globulinen beträgt in normalem Liquor 5-11 %, der Mittelwert ist 8 %. Besonders bei aktiver Neurolyse und bei multipler Sklerose ist der Gamma-Globulingehalt erhöht (KABAT 394 u.Mitarb.). Mit dieser Methode fanden KABAT 394 u.Mitarb. in 85 % von 100 Liquores bei multipler Sklerose eine Gamma-Globulinvermehrung; ausserdem sahen sie erhöhte Gamma-Globulinwerte bei Encephalitis, Poliomyelitis und multiplem Myelom. FREEDMAN 255 und MERRITT haben mit dieser Methode sogar in 91 % Veränderungen bei der multiplen Sklerose feststellen können. Ein Nachteil des immunochemischen Bestimmungsverfahrens lag in der Notwendigkeit, sich Antiseren selbst herstellen zu müssen (BAUER 53 u.Mitarb.), heute liegt er in der Kostspieligkeit der käuflichen Antiseren. Auch BURTIN 116, 119 u.Mitarb. haben eine immunochemische Methode zur Bestimmung der Gamma-Globuline entwickelt, die er an Liquores von Geisteskranken anwendete (DELAY 171 u.Mitarb.); bei Schizophrenen fielen neben normalen erniedrigte Gamma-Globulinwerte auf. Als normalen Gehalt der Gamma-Globuline gibt BURTIN 116, 119 20-40 gamma/ml an.

Mit der Gamma-Globulinbestimmung nach dem Prinzip der Haemagglutinationshemmungsreaktion haben uns erstmals SIBLEY 761 u.Mitarb. bekannt gemacht; nach ihren Angaben sollen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den Ergebnissen der Liquorelektrophorese bestehen, ausserdem sei die Methode schneller. Unseres Wissens ist sie von anderer Seite noch nicht nachgeprüft worden.

Mit der von KABAT 395 u.Mitarb. entwickelten immunochemischen Methode gut vergleichbare Werte erhielten VOLK 837 u.Mitarb. mit einem eigenen Verfahren, der Ninhydrin-Flockungsmethode. Vor der Ausflockung der Gamma-Globuline mit einer stabilisierten Desoxycholsäure-Cholesterinemulsion und der Bestimmung nach der Ninhydrinmethode ist eine Dialyse des Liquors notwendig (SAIFER 656-659 u.Mitarb.) im Gegensatz zu der folgenden Methode.

ROBOZ 641 u.Mitarb. haben in Modifizierung einer Methode von DONO-

VAN 204 u. Mitarb. die Fällung der Gamma-Globuline mit Zinksulfat und die anschliessende kolorimetrische Bestimmung des Niederschlages nach Folin-Ciocalteu beschrieben. Sie haben die gefällte Komponente mit der freien Elektrophorese und der Papierelektrophorese untersucht und sie dabei homogen gefunden. Bei der Anwendung ihrer Methode auf Liquores multipler Sklerosekranke ergaben sich ebenfalls erhöhte Gamma-Globulinwerte. Zu ähnlichen Ergebnissen kam HANOK 338 mit einer Modifikation der Methode nach ROBOZ. In einer vergleichenden Untersuchung der Zinksulfatfällung mit der elektrophoretischen Methode konnte D. PETTE 599,600 weder eine spezifische noch eine quantitative Reaktion des Zinksulfates mit dem Liquor-Gamma-Globulin nachweisen. Neben einer Anreicherung der Gamma-Globuline kam mit Zinksulfat eine Fällung sämtlicher Lipoproteine zustande, während sich im Überstand der Fällung neben den übrigen Fraktionen eine deutliche Gamma-Globulinbande erkennen liess. Nach diesem Befund hält D. PETTE 599,600 die Zinksulfatfällung nicht für geeignet, die immunochemische Gamma-Globulinbestimmung oder die Liquorelektrophorese zu ersetzen. Auch andere Untersucher sind zu dem Ergebnis gekommen, dass die Zinksulfatpräzipitate nicht mit der Gamma-Globulinfraktion des Liquors identisch sind (HASS 342 u. Mitarb.).

Mit einer weiteren kolorimetrischen Methode haben PAPADOPULOS 579 u. Mitarb. den Gamma-Globulin- und den Gesamteiweissgehalt des Liquors bei der multiplen Sklerose bestimmt und ein erhöhtes Verhältnis der Gamma-Globuline zum Gesamteiweiss erhalten.

Da die Liquorelektrophorese neben einer exakten Gamma-Globulinbestimmung auch die Höhe der anderen Proteinfractionen erfasst, bietet sie der immunochemischen Methode und den Fällungsmethoden gegenüber den Vorteil, dass sie häufig einen Hinweis auf die Herkunft der Gamma-Globuline gibt; die isolierte Gamma-Globulinvermehrung bei einem entzündlichen Prozess kann von einem hohen Gamma-Globulinwert im Rahmen eines Mischphänotyps mit einem Blick auf die Elektrophoresekurve unterschieden werden.

Lipoproteine

Die Papierelektrophorese des Serums erfuhre eine wesentliche Bereicherung, als auf den Streifen, auch die proteingebundenen Lipide und Kohlenhydrate angefärbt werden konnten. KÖIW 440 und GRÖNWALL beschrieben die am meisten benutzte Methode, die proteingebundenen Kohlenhydrate nach der elektrophoretischen Trennung auf dem Papierstreifen darzustellen, SWAHN 794 die entsprechende Methode, die proteingebundenen Lipide mit Sudan-schwarz B anzufärben. Eine mit der normalen Proteinfärbung kombinierte Anfärbung der Glykoproteide und Lipoproteide des Serums haben WUNDERLY 875 und FILLER angegeben und als "Trias-Färbung" bezeichnet. Da diese Methoden -auf die Analyse des menschlichen Serums angewendet- zu guten Ergebnissen

geführt hatten, wurden verständlicherweise auch einige Hoffnungen auf die Anwendung dieser Methoden in der Liquordiagnostik gesetzt. Andererseits hatten sich schon längst vor Einführung dieser Methodik eine Anzahl Arbeiten aus der multiplen Sklerose-Forschung mit dem Lipidstoffwechsel und den Abbauprodukten des Myelins beschäftigt.

Im Serum sind 10 % der Plasmaproteine Lipoproteide (WUHRMANN 872), sie wandern vor allem in der Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Globulinfraction. Die Alpha₁-Lipoproteide sind wesentlich kleiner und haben ein geringeres Molekulargewicht als die Alpha₂- und Beta-Lipoproteide (SCHULTZE 750 u. Mitarb., WUHRMANN 872 u. Mitarb.). 30 % der proteingebundenen Lipide wandern nach SWAHN 794 im Alpha₁-, 3 % im Alpha₂-, 50 % im Beta-Globulinbereich und der Rest zwischen Beta-Fraktion und der Startlinie. Für die Lipoproteinreaktionen lassen sich aber noch weniger als für die Proteinfractionen vergleichbare Normalwerte angeben. Es dominieren jedenfalls im Serum die Alpha₁- und Beta-Lipoproteide; der Spiegel der Alpha₁-Lipoproteide ist auffallend konstant, unter pathologischen Bedingungen verändern sich vorwiegend die Alpha₂- und Beta-Lipoproteide.

Der auffälligste Unterschied zwischen Liquor und Serum besteht in dem fast vollständigen Fehlen der Beta-Lipoproteide im Liquor (BAUER 41, 44, BAUDOUIN 35 u. Mitarb., FRICK 259, 265). Auch in der normalen Immunelektrophorese lässt sich das Beta₁-Lipoprotein nicht darstellen (DENCKER 189 u. Mitarb., R. M. SCHMIDT 728, URSING 815, URSING 816 u. Mitarb.). Ein Grund dafür ist in dem hohen Molekulargewicht der Beta-Globuline zu suchen, ein anderer scheint die Tatsache zu sein, dass ihre Transportfunktion für alimentäre Lipide im Liquor entfällt (BAUER 41, FRICK 259). Im Liquor wandern die proteingebundenen Lipide vorwiegend mit den Alpha-Globulinen, nach BAUDOUIN 35-37 u. Mitarb. auch in der Vorfraktion.

Da die Beta- und Gamma-Lipoproteide im normalen Liquor cerebrospinalis nicht vorkommen, ist ihr Erscheinen in einem pathologischen Liquor ein Hinweis für das Vorliegen eines organenneurologischen Prozesses. Bei organenneurologischen nicht Kranken und bei nicht prozesshaften Leiden hat BAUER 44 keine Beta-Lipoproteide im Liquor nachweisen können. Er fand sie nur bei zellreichen Meningitiden, nach Subarachnoidalblutungen und bei raumfordernden Prozessen; "bei Fehlen einer starken Zellvermehrung, einer makroskopisch erkennbaren Blutung oder stärkeren Xanthochromie" sei "das Auftreten einer starken Beta-Lipidbande im Liquor pathognomonisch für das Vorliegen eines raumfordernden Prozesses" (BAUER 45). DENCKER 186, 188 u. Mitarb. beobachteten normalerweise im Liquor kein Beta-Lipoprotein, wohl aber bei Hirntumoren (ebenso MAKAROV 520). In Stop-Liquor (kompletter spinaler Stop) sahen HILL 358 u. Mitarb. Alpha₁- und Beta-Lipoproteide wie im Serum. GOTTFRIES 301 u. Mitarb. schildern, bei einem Froinschen Syndrom über und nicht unter dem Tumor eine Lipoproteidkurve wie im Serum einschliesslich der Beta-Lipoproteide gesehen zu

haben. Zum Übertritt dieses hochmolekularen Proteids kommt es auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Störung der Blut-Liquorschranke einhergehen (BAUER 41, FOURNIER 251 u. Mitarb., FRICK 265). Ausser bei Meningitiden und Encephalitiden (BAUER 41, 44, FRICK 265, MAKAROV 520) beobachteten SMITH 764 u. Mitarb. die Beta-Liporoteidzacke ganz allgemein bei Pleocytosis des Liquors.

Ausserdem sind die proteingebundenen Lipide in der Beta-Fraktion bei Neurolues (FRICK 265), akuter Poliomyelitis (PAGNIEZ 576 u. Mitarb.) und im akuten Schub der multiplen Sklerose (OKINAKA 571 u. Mitarb., FRICK 265) beschrieben worden. Die mit Erhöhung des Gesamteiweissgehaltes einhergehende Beta-Lipoproteidbande bei Meningitiden und Tumoren des Gehirns und Rückenmarks können zwanglos auf eine Schrankenstörung zurückgeführt werden, bei den Liquor-Beta- oder Gamma-Liquorproteiden, die bei multipler Sklerose, Neurolues, Systematrophien und Epilepsie vorkommen und nicht von Gesamteiweisserhöhungen begleitet sind, kann es sich um Hirnabbauprodukte handeln (FRICK 265). Abbauprodukte des Myelins sind vermutlich die mit der Albuminfraktion wandernden Lipide des Liquors, die SMITH 764 u. Mitarb. wiederholt bei fortschreitender akuter multipler Sklerose fanden. PLUM 621 u. Mitarb. haben diese Beobachtung bestätigen können; sie sehen in 6 von 27 Liquores bei multipler Sklerose ebenfalls ein Lipoproteidband in der Albuminfraktion. Ausser der Möglichkeit, dass es sich hier um ein besonderes Abbauprodukt des Myelins handelt, stellen sie zur Diskussion, ob es vielleicht das Resultat einer veränderten enzymatischen Reaktion sein kann.

Glykoproteide

Die Glykoproteide enthalten definitionsgemäss einen Kohlenhydratanteil von mindestens 1 % (WUHRMANN 772 u. Mitarb.). Eine Unterteilung in Mucoproteine und Glykoproteide im engeren Sinn ist heute weitgehend verlassen. Die meisten Serumproteine sind Glykoproteide. Im Serum sind vor allem die Alpha₁- und Alpha₂-Globuline reich an kohlenhydrathaltigen Unterfraktionen. Nach WUHRMANN 772 u. Mitarb. scheint der Serum-Glykoproteidgehalt weitgehend hormonal reguliert zu werden. Nach KÖIW 440 und GRÖNWALL herrscht im Serum der Alpha₂-Kohlenhydrat-Typ vor, wie zahlreiche Nachuntersucher bestätigen konnten (BAUER 45).

Die von KÖIW 440 u. Mitarb. angegebene Perjodsäure-Oxydation und anschliessende Färbung mit Fuchsinulfat hat sich auch in der Liquorforschung zur Darstellung der proteingebundenen Kohlenhydrate aus dem Papierelektrophoresestreifen durchgesetzt (BAUER 41, 45, FRICK 259, 265). In geringen Mengen sollen ausserdem ungesättigte Lipide, Glykolipide und Desma-Glykogen eine Anfärbung mit Fuchsinulfat nach Perjodsäure-Oxydation geben können, aber dennoch hat sich diese Methode als die brauchbarste für die Liquordiagnostik er-

wiesen (BAUER 45).

GRASSI 307 u. Mitarb. fanden normalerweise die Liquor-Glykoproteide in der Albumin- und Alpha₂-Fraktion, unter pathologischen Bedingungen beträfe die Änderung mehr die Albumin-Fraktion und weniger die Alpha₂-Fraktion. Die meisten Autoren sind sich aber darüber einig, dass die proteingebundenen Kohlenhydrate im Liquor cerebrospinalis im wesentlichen in den gleichen Proteinfractionen wandern wie im Serum (BAUER 45, KARCHER 419 u. Mitarb., HILL 357, 358 u. Mitarb., FRICK 265; siehe Tabelle II). Eine eindeutige Zuordnung der proteingebundenen Kohlenhydrate ist leicht möglich für die Banden im Bereich der Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Globuline, schwieriger für die ein- bis zwei Banden im Bereich der Albuminfraktion und nur unsicher für die diffuse Anfärbung zwischen der Beta-Fraktion und der Startlinie. BAUDOUIN 36, 37 u. Mitarb. kamen zu ähnlichen Befunden, rechneten aber die ein oder zwei schneller als die Alpha₁-Fraktion wandernden Banden statt zum Albumin zur Vorfraktion. Sie konnten in einigen Fällen zeigen, dass die isolierte Vorfraktion Glyko- und Lipoproteide enthält, Wegen der Unsicherheit in der Beurteilung der anderen Fraktionen werden meist die Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Glykoproteidbanden allein bewertet und statt der irreführenden Relativprozente der vorherrschenden Kohlenhydrattyp benutzt. Im Gegensatz zum Serum, wo der Alpha₂-Kohlenhydrat-Typus vorherrscht, kommt im Liquor der Beta-Kohlenhydrat-Typ am häufigsten vor. BAUER 45 vermutet, dass die Glykoproteide im alkalischen Puffer des Liquors etwas langsamer wandern als die Serum-Glykoproteide.

Als Reaktion auf akut verlaufende prozesshafte Erkrankungen beobachtete BAUER 45 wiederholt einen Alpha₁-Kohlenhydrat-Typ im Liquor; diesem Typ kommt eine ähnliche Bedeutung zu wie dem Auftreten der Beta-Lipoproteidbande mit der Einschränkung, dass für das Beta-Lipoproteid im Liquor eine gestörte Schrankenfunktion in erster Linie verantwortlich ist, die vermehrte Alpha₁-Glykoproteidbande hingegen wahrscheinlich Ausdruck eines vermehrten akute-Phase-Proteins in den Liquorräumen ist. HILL 358 u. Mitarb. sahen bei Kompression der liquorführenden Räume, insbesondere bei (6 Fälle) komplettem Stop im Spinalkanal einen Anstieg der Alpha₁-Glykoproteide. Dieser Befund ist auch bei Hirntumoren erhoben worden (CORRIDORI 149 u. Mitarb., MAKAROV 517). In einigen ihrer Fälle machten BAUER 45 und FRICK 265 ähnliche Beobachtungen. FRICK 265 stellte bei seinen Untersuchungen den Quotienten Glykoproteide zu Proteinen der entsprechenden Fraktion auf und erhielt für die Alpha₁- und besonders die Alpha₂-Fraktion einen erhöhten Quotienten bei Meningitiden, Neurolues, multipler Sklerose und Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks. Van SANDE 674 u. Mitarb. beschrieben bei multipler Sklerose einen Anstieg der Gamma-Glykoproteide, APOSTOL 16 u. Mitarb. stellten bei multipler Sklerose und Neurolues ausserdem ein höheres Verhältnis der Glykoproteide zu den Proteinen für die Gamma-Fraktion fest. Im Serum wurde bei multipler Sklerose konstant der (normale) Alpha₂-Kohlenhydrat-Typ gesehen (SCHWARZ 755).

Van WYMEERSCH 878 u. Mitarb. fanden eine beträchtliche Vermehrung der an die Beta-Globuline gebundenen Kohlenhydrate bei Encephalitiden und eine Zunahme der Alpha₁-Glykoproteide bei einer Meningitis tuberculosa. Hieran knüpften sich die Vermutungen, dass ein Teil der Glykoproteide des Liquors nicht aus dem Serum stamme, sondern vom Nervenparenchym oder besonderen Strukturen an den Ventrikelwänden stamme (ROSSI 654 u. Mitarb., ANDRES 10). FRICK 265 vermutet, dass die bei entzündlichen Erkrankungen, Meningitiden, der Neurolues, der multiplen Sklerose und Tumoren vermehrten Glykoproteide wie im Serum eine physiologische Bedeutung für die Abwehr und Lokalisation eingedrungener Keime und als Fremdkörper betrachteter Zellen besitzen.

Liquorsyndrome und Reaktionskonstellationen des Liquorpherogramms

Unter der Überschrift "Liquorsyndrome" sind früher der bluthaltige Liquor, der Sperrliquor, das CUILLAIN-BARRESche Syndrom und allenfalls noch die für einzelne Krankheitsgruppen charakteristische Liquorbefunde abgehandelt worden (H.M. MEYER 542). Dazu kam noch vor der Einführung der Liquelektrophorese das Syndrom der albumino-kolloidalen Dissoziation. Diese Liquorsyndrome im klassischen Stil erfuhren durch die Versuche, für die Liquelektrophorese eigene Reaktionskonstellationen aufzustellen, eine wesentliche Bereicherung. Die nach den jeweils erhöhten Proteinfractionen benannten Typen, die Liquorkonstellation, das Mischpherogramm und die "maskierten" Liquorbefunde -die "elektrophoretischen Liquorsyndrome"- zeichnen sich dadurch aus, dass sie zu neuen pathophysiologischen Gesichtspunkten im Sinne der "funktio-nell-genetischen Betrachtungsweise" (KAFKA) führen.

Ausgehend von dem bei der eitrigen Meningitis und anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Hüllen regelmässig beobachteten der Gesamteiweissvermehrung parallelen Zellzahlenanstieg stellt der Befund einer Eiweissvermehrung bei normaler Zellzahl etwas besonderes dar, die cyto-albuminäre Dissoziation oder das Liquorsyndrom GUILLAIN-BARRE. Bei routinemässiger Anwendung der Kolloidreaktionen wurde gelegentlich eine Dissoziation der pathologischen Kolloidkurven zu normalem oder nur geringfügig erhöhten Gesamteiweisswerten angetroffen; die albuminokolloidale Dissoziation. Der Befund des pathologischen Liquorpherogramms bei sonst völlig unauffälligem Liquorstatus veranlasste R.M. SCHMIDT 722 das Syndrom der "maskierten" Liquorbefunde einzuführen. Man könnte noch weiter gehen und einen pathologischen Befund in der Immunelektrophorese des Liquors bei normalem Papierpherogramm zum Anlass nehmen, das nächste Liquorsyndrom aufzustellen, aber wo die in der praktischen Liquordiagnostik üblichen Untersuchungsmethoden aufhören, findet auch die Syndrombenennung ihre Grenzen.

Es sind einige Liquorsyndrome herausgearbeitet worden, indem für bestimmte Krankheitsgruppen charakteristische Liquorbefunde zusammengefasst wurden, um eine leichtere differentialdiagnostische Zuordnung der erhobenen Liquorbefunde zu ermöglichen (LÜTHY 507, H.H.MEYER 542, SCHÖNENBERG 740, SAYK 678). Diese Liquorsyndrome sollen nicht im Zusammenhang besprochen werden, sondern bei den neurologischen Erkrankungen. Für die Serumelektrophorese haben WUHRMANN 871 und WUNDERLY die reaktiven Dysproteinämien bei akuten und chronischen Entzündungen in Reaktionskonstellationen eingeteilt. Da die Veränderungen unspezifisch und die Aussagemöglichkeiten des Serumproteinbildes beschränkt sind, lassen sich auch nur äusserst monotone Reaktionstypen aufstellen, in denen die Vermehrung der Albumine das Bild bestimmen und lediglich Rückschlüsse auf die Verlaufsform zulassen. In der Liquorelektrophorese werden die Verhältnisse infolge der uneinheitlichen Herkunft der Liquorglobuline und der Permeabilitätsveränderungen der Blut-Liquorschranke unter pathologischen Bedingungen weniger übersichtlich.

Zur Charakterisierung pathologischer Liquorpherogramme hat BAUER 40 von dem Normaltyp (N-Typ) nach den vermehrten Fraktionen bezeichnete Typen (Alpha-, Beta-, Gamma-Typ), das Mischpherogramm (M-Typ) und Kombinationen des Mischpherogramms mit verschiedenen Globulintypen abgegrenzt. Diese Einteilung wird im deutschsprachigen Schrifttum zur Zeit am meisten benutzt (KNAPP 433, FEUDEL 237 u. Mitarb., R.M.SCHMIDT 722, 729, H.-J. WEISE 850 und andere). Wie nicht anders zu erwarten, sind die Typen selten, fließende Übergänge häufig anzutreffen. Die Typen ermöglichen keine hinreichende Charakterisierung neurologischer Erkrankungen oder Erkrankungsgruppen. Sie haben sich aber dennoch zur Einteilung pathologischer Pherogramme am besten bewährt.

Die Einteilung der pathologischen Pherogrammtypen geht meist von dem normalen Liquorpherogramm aus, der sogenannten Liquorkonstellation (C. SCHMIDT 719 u. Mitarb.) mit einer Vor- und einer Tau-Fraktion, mit einer niedrigen Albumin- und Gamma-Globulin-Fraktion und der Dachgiebelform der Globuline.

HANZAL 339 und VYMAZAL unterscheiden von einem pathologischen Liquortyp mit Gesamteiweisserhöhung bei elektrophoretisch normaler Liquorkonstellation einen Serumtyp mit reiner Serumkonstellation, einen Serumtyp mit Gamma-Globulinerhöhung und einen Serumtyp mit Umkehr der Alpha-Globuline, bei dem die Alpha_1 -Globuline relativ vermehrt, die Alpha_2 -Globuline relativ vermindert sind. Bei dieser für entzündliche Erkrankungen des Liquors geschaffenen Einteilung stehen Variationen des serumähnlichen Liquors ganz im Vordergrund. Für die gleiche Krankheitsgruppe stellten MATIAR 527 und C. SCHMIDT als Querschnitte folgende Konstellationen auf: für die akute Entzündung der Meningen den Serumliquor als Konstellation, das Mischpherogramm mit Alpha_1 -Globulinerhöhung als subakut chronische Konstellation und die li-

quoreigenen Konstellationen mit Gamma-Globulinvermehrung als Konstellation der chronischen Entzündung. Für die Verlaufsbeobachtung der Liquorpherogramme im Längsschnitt schlagen sie "dynamische Konstellationen" vor. Die Serum-Konstellation im Liquor entspricht einer Phase der "Aggression" und in der Gamma-Globulinerhöhung zeigt sich die Phase der "Restitution"; eine starke "Phase der Aggression" kennzeichnet die Akuität der Entzündung, eine starke "Phase der Restitution" die Chronizität des entzündlichen Prozesses.

Die Einbeziehung der Liquorelektrophorese in das Spektrum der übrigen Liquorreaktionen wies auf eine Konstellation hin, bei der ein pathologisches Liquorpherogramm mit normalen herkömmlichen Liquorbefunden, insbesondere unauffälligen Kolloidkurven, einhergeht; SCHMIDT, R.M. 722,724 spricht von "maskierten" Liquorbefunden. Am Rande sei noch bemerkt, dass der Vergleich des Liquorpherogramms mit den Kolloidreaktionen HABECK 328 zu einer Unterteilung des Gamma-Typs je nach dem Ausfall der Goldsolreaktion in einen "stummen Gamma-Typ", einen "Gamma-Übergangstyp", einen "kolloidfällenden Gamma-Typ" und einen "serösen Gamma-Typ" veranlasste.

Nach der vermehrten Fraktion bezeichnete Pherogrammtypen

Liquorpherogramme mit relativer isolierter Vermehrung der Alpha-, Beta- oder Gamma-Globuline werden nach BAUER 40 als Alpha-, Beta- und Gamma-Typ bezeichnet. Der Alpha-Typ kommt vorwiegend kombiniert mit einem Mischpherogramm bei akuten entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Hüllen vor. Welche Erkrankungen im einzelnen betroffen sind, wurde bereits bei der Besprechung der Alpha-Globulin-Fraktion erwähnt; ebenso werden die zu Beta- und Gamma-Globulinvermehrungen führenden neurologischen Erkrankungen bei den entsprechenden Fraktionen abgehandelt. KNAPP 433 und FEUDEL 237 u. Mitarb. beschreiben das Mischpherogramm mit einer Erhöhung der Alpha-Globuline als "Meningitisliquor" oder "Exsudatliquor", diese Reaktionskonstellationen können auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, sei aber bei der Meningitis am häufigsten nachzuweisen. Die Alpha-Fraktion ist aber nach unseren bisherigen Kenntnissen zu uneinheitlich (Glyko- und Lipoproteine verschiedenen Molekulargewichts und recht unterschiedlicher Funktion wandern im elektrischen Feld mit der gleichen Geschwindigkeit), als dass wir eine einheitliche Genese ihrer Veränderungen erwarten dürften. Insofern halten wir die Konstruktion eines Konstellationstyps mit vorwiegender oder ausschliesslicher Vermehrung der Alpha-Globuline im Liquor für nicht berechtigt.

Ähnliches gilt für die Aufstellung eines Beta-Typs. Auch diese elektrophoretisch einheitliche Fraktion erweist sich als chemisch und physiologisch recht inhomogen. Inwieweit Abbauprodukte normaler oder entarteter Zellen bei degenerativen Prozessen oder in der Auseinandersetzung mit einem Neoplasma auf-

treten, elektrophoretisch mit den Beta-Globulinen wandern und zu einer Vermehrung dieser Fraktion führen, kann zur Zeit nicht entschieden werden. Immunhistochemische Untersuchungen, eventuell in Verbindung mit radioaktiver Markierung werden uns diese Frage bald lösen helfen. Die Bezeichnung eines M-Types mit spitzgipfliger Hervorhebung der Beta-Globuline als "Tumorliquor" (KNAPP 433, FEUDEL 237 u. Mitarb.) überschreitet bei allen gemachten Einschränkungen und Vorbehalten die Aussagemöglichkeiten der elektrophoretischen Methode und ihre Anwendung erscheint uns deswegen bedenklich.

Nicht verzichten möchten wir hingegen auf den Gamma-Globulin-Typ. Er kommt ohne allen Zweifel vor; Gamma-Globulinvermehrungen gehören -wie bereits erwähnt- zu den häufigsten Veränderungen des Liquorpherogramms überhaupt. Isolierte Gamma-Globulinerhöhungen sind meist durch "liquoreigene" Proteine bedingt. Mit der Bezeichnung "liquoreigen" oder "liquorspezifisch" wird über die Natur der Eiweisskörper weniger vorweggenommen, als es bei der Benennung "cerebrogen" der Fall wäre. Über den Entstehungsort dieser speziellen Proteine besteht vorläufig noch keine Einigkeit, es ist weder ein einheitlicher Ursprung erwiesen, noch ein wirklich "cerebrogener" Anteil endgültig widerlegt. Eine Synthese in den Liquorräumen oder gar in der Zerebrospinalflüssigkeit selbst erscheint aber nach den neuesten immunhistologischen Forschungen mit Hilfe der Fluorescenzmikroskopie (FRICK 267) weniger wahrscheinlich als eine Sezernation der Gamma-Globuline aus lymphocytären Entzündungszellen.

Neben dem durch Permeabilitätsveränderungen verursachten Mischpherogramm (K. F. SCHEID 694 u. Mitarb., BAUER 40) gehört die durch "liquoreigene" Proteinproduktion bedingte Gamma-Globulinvermehrung (FRICK 272 u. Mitarb.) und damit das Liquorpherogramm vom Gamma-Typ zu den wesentlichen Erkenntnissen, die Liquorforschung und Neurologie der Elektrophorese verdanken.

Das Mischpherogramm und die Kombinationsformen (mehr oder weniger serumähnliche Pherogramme)

"Liquordiagnostik der entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems heisst nichts anderes als pathologische Physiologie der meningealen und cerebralen Capillaren treiben", das hatten K. F. SCHEID 694 u. Mitarb. 1944 festgestellt. Wenn diese Auffassung auch nicht unwidersprochen geblieben sind, und wir nach den Arbeiten mit J^{131} -markierten Gamma-Globulinen (FRICK 272 u. Mitarb.) heute wissen, dass nicht sämtliche Liquorbefunde mit pathologischen Permeabilitätsverhältnissen erklärt werden können, haben K. F. SCHEID u. Mitarb. doch einen bedeutsamen pathophysiologischen Gesichtspunkt aufgezeigt. Aber erst als allgemein erkannt worden war, dass die Elektrophorese des normalen Liquors kein in allen Punkten serumähnliches Bild ergibt, sondern eine liquoreigene Konstellation mit zwei neuen Fraktionen und einem etwas anderen quantitativen

Verhältnis der Globuline zueinander, konnte ein serumähnliches Liquorpherogramm als pathologisch erkannt werden. BÜCHER 112 u. Mitarb. haben experimentell Mischpherogramme von normalem Serum und Liquor ausgeführt, um die Beziehung der neu aufgefundenen Vor- und Tau-Fraktion zu den Fraktionen des Serumelektropherogramms zu untersuchen. Unter den wenigen pathologischen Liquores, die diese Autoren untersuchten, fielen ihnen Pherogramme auf, die den experimentellen Mischpherogrammen glichen. Als Ursache vermuteten sie einen allgemeinen Durchbruch der Serumproteine.

BAUER 40 hat für das Mischpherogramm die Kriterien niedrige oder fehlende Vor- und Tau-Fraktion und deutliches Hervortreten der Alpha-Unterfraktionen, besonders der Alpha₂-Fraktion, aufgestellt. Auch er bezeichnete "diese Konstellation als das elektrophoretische Bild einer Störung der Blut-Liquorschranke im Sinne der erhöhten Permeabilität". Seitdem sind unzählige Beobachtungen eines Mischpherogramms gemacht und unter diesem oder einem anderen Namen beschrieben worden. BAUER 40 selbst fand den Mischtyp regelmäßig bei entzündlichen Prozessen mit meningealer Beteiligung, besonders bei tuberkulöser Meningitis und Hirnabszessen, und bei ausgedehnten Gefäßmissbildungen und Tumoren.

Ohne die Bezeichnung Mischpherogramm zu kennen und zu benutzen, beschrieb MIES 545 die entsprechenden Merkmale als Zeichen eines Durchbruchs der Serumproteine in die Liquorräume bei einer Meningitis tuberculosa. Bei der Polyneuritis GUILLAIN-BARRE fiel STEGER 783 der "serumähnliche Charakter" der Liquorpherogramme auf. Zu ähnlichen Befunden gelangten von OLDERSHAUSEN 572, 573 u. Mitarb., die auch im Frühstadium der Poliomyelitis serumähnliche Pherogramme beobachteten. KNAPP 431 beschrieb das "serumähnliche Elektrophoresebild" als Zeichen einer Aufhebung der Blut-Liquorschranke bei der Meningitis, beim Kompressionssyndrom, bei Hirntumoren und bei der meningitischen Form der Neurolues. MUMENTHALER 554 und MÄRKI sahen bei Hirntumoren, beim GUILLAIN-BARRESchen Syndrom und bei einer Sinusthrombose eine "unspezifische Serumähnlichkeit der Liquorelektrophorese".

Ein Mischpherogramm beobachtete R. M. SCHMIDT 721, 722 regelmäßig bei Meningitiden und gelegentlich bei Hirntumoren; besonders bei gefäßreichen Glioblastomen mit Gefäßwandbrüchigkeit und gesteigerter Blutungsneigung traten öfters Mischpherogramme auf. Mischpherogramme als Ausdruck des Übertritts von Serumeiweisskörpern in den Liquorraum beschrieb er ausserdem bei Polyradiculitis und -neuritis, Hirnabszessen, Arachnitis und Myelitis (R. M. SCHMIDT 722, 724). HOFMANN 370 teilt den Befund des Mischpherogramms für den Stopliquor und Hirncysteninhalte, ähnlich wie für den partiellen Stop für die Polyneuritis, für die Arachnitis und für die Poliomyelitis mit. Bei Meningitiden sahen MATIAR 527 und C. SCHMIDT in der "Phase der maximalen Schrankenstörung" eine reine Serumkonstellation des Liquors, die zu Beginn

der Schrankenstörung zuerst lumbal erscheint. Die quantitative Höhe der einzelnen Fraktionen wird bei der Schrankenstörung neben dem Ort der Liquorentnahme bestimmt von der Ausdehnung der Schrankenstörung, von der gesteigerten, schon physiologischerweise hohen selektiven Filtration der kleindispersen Albumine im Lumbalraum und von den quantitativen Verhältnissen der Serumproteine, die besonders bei der Meningitis tuberculosa eine Verschiebung erfahren. Die Autoren bezeichnen den Serumliquor als Konstellation der akuten Entzündung und trennen davon das Mischpherogramm ab, das bei subakuten bis chronischen Entzündungen vorkommt. Der maximalen Schrankenstörung entspricht die Serumkonstellation mit dem Verschwinden von V und Tau im Liquor, ein geringerer Serumübertritt in den Liquorraum soll "lediglich zur Ausbildung eines Mischpherogramms (BAUER) führen", ohne dass eindeutig klar wird, wie Mischpherogramm und Serumkonstellation sich unterscheiden sollen.

In weiteren Arbeiten, in denen Mischpherogramme beschrieben werden, finden sich keine wesentlichen neuen Zuordnungen dieses Typs zu bestimmten neurologischen Erkrankungen (MATIAR 528 u. Mitarb., DELANK 169 u. Mitarb., FEUDEL 237 u. Mitarb., HABECK 328, KNAPP 433). Bei Tumoren kann das Liquorpherogramm normal sein, es findet sich aber ein Mischtyp, wenn der Tumor in der Nähe der Liquorräume liegt, wenn er gefäßreich ist und wenn er zu Zerfall und Blutungen neigt, wie es besonders von malignen Tumoren bekannt ist. Ausserdem kann eine Läsion der Blut-Liquorschranke durch Tumorarrosion oder eine Schädigung der umgebenden Gewebsabschnitte durch Tumorkompression einen Serumübertritt bedingen (MACHETANZ 509 und HABECK). Auf diese Weise erklärt auch DELANK 166 das Mischpherogramm bei den gefäßreichen, multiformen Glioblastomen durch die brüchige Gefäßwandstruktur und die Blutungsneigung.

Da das pathologische Geschehen, welches zu einem Übertritt des Serums in den Liquor führt, bei Entzündungen und Tumoren vorkommt und recht uneinheitlicher Natur ist, spricht DELANK 166 dem Mischtyp eine unmittelbare diagnostische Bedeutung ab. Mit Hyaluronidase experimentell herbeigeführte Änderung der Blut-Hirnschrankenpermeabilität führt zu einem Abfall der Albumine und einem Anstieg der Beta-Globuline, aber zu keinem Mischpherogramm, wie ISHII 385 ausdrücklich betont. Ein Mischpherogramm wird -den Angaben DELANKs 167 zufolge- nur selten bei einer Hirnatrophie beobachtet.

HANZAL 339 und VYMAZAL beschreiben einen "reinen Serumtyp" nach ihrer Einteilung bei Polyradiculitis und selten bei eitriger Meningitis und Virusmeningitis. Ein dem Mischpherogramm entsprechendes "Profil der Transsudation" fanden LATERRE 477 u. Mitarb. bei einem Stopliquor, dem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom und bei Primärtumoren und Tumormetastasen.

Das Mischpherogramm von BAUER und die gleichwertigen Syndrome anderer Autoren stellen den häufigsten pathologischen Pherogrammtyp dar, er ist häufiger als die isolierte Gamma-Globulinvermehrung - und unspezifischer.

Neben den reinen Typen, die nach den als pathologisch erkannten Fraktionen benannt worden waren, und neben dem Mischpherogramm beobachtete BAUER 40 Kombinationen der Alpha-, Beta- und Gamma-Globulintypen untereinander und besonders mit dem Mischtyp. Unter diesen, von ihm als Kombinationsformen bezeichneten Pherogrammen, hebt er die Kombination des Mischpherogramms mit dem Gamma-Typ hervor, die er für die charakteristische Pherogrammformel für längerdauernde entzündliche Erkrankungen hält; als Beispiel führt er den Liquor bei Hirnabszessen an. Tumoren wiesen hingegen ein unterschiedliches Verhalten auf, BAUER 40 sah bei ihnen Kombinationen aller drei Globulin-Typen mit dem Mischpherogramm. Am Rande werden gelegentliche vorkommende Kombinationen des Beta- oder Gamma-Typs mit einer Vermehrung der Tau-Fraktion bei der multiplen Sklerose und der Neurolues erwähnt. Der von HABECK 324, 328 aufgestellte Begriff des Kombinationstyps unterscheidet sich nicht wesentlich von BAUERs Kombinationsform. Die von ESSER 219 aufgestellten 6 Typen haben sich als unzweckmässig erwiesen und sind inzwischen verlassen worden. Hingegen hat die Typeneinteilung nach BAUER 40 eine weite Verbreitung gefunden. Über Kombinationspherogramme berichten unter anderen KNAPP 431, 433, FEUDEL 237 u. Mitarb. und SCHMIDT, R.M. 729. FEUDEL 237 u. Mitarb. sahen -wie bereits erwähnt- weniger häufig den klassischen Mischtyp als eine Kombination mit dem Alpha-Typ bei malignen Tumoren und Meningitiden und eine Kombination mit dem Beta-Typ bei gutartigen Tumoren. Als Ausdruck einer Kombination von Permeabilitätsstörung und entzündlichem Prozess fanden sie das mit dem Gamma-Typ kombinierte Mischpherogramm bei länger dauernden entzündlichen Erkrankungen wie der Meningitis tuberculosa. Dies entspricht vollkommen der Beobachtung von BAUER 40, die wir oben anführten, und der Mitteilung von HANZAL 339 und VYMAZAL, die ihren "Serum-Typ mit vermehrten Gamma-Globulinen" in der akuten Phase der tuberkulösen Meningitis (21-Liquores), bei drei Hirnabszessen und zwei eitrigen Meningoencephalitiden sahen.

Die Agarelektrophorese hat zu dem Bild des Mischpherogramms wenig beigetragen. CLAUSEN 140 u. Mitarb. sahen bei Schrankenstörungen meist einen diffusen Anstieg der Gamma-Globuline. LOWENTHAL 497 hat diesen Anstieg etwas genauer spezifizieren können; nach seinen Ergebnissen beruht die Gamma-Globulinerhöhung bei Permeabilitätsstörungen hauptsächlich auf einem Konzentrationsanstieg der Gamma₃-Globuline, die sehr langsam wandernden Gamma-Globuline werden nicht häufiger oder in höherer Konzentration angetroffen.

Bei der immunoelektrophoretischen Analyse des Liquors entsprechen dem Mischpherogramm der Papierelektrophorese die in pathologisch hohen Konzentrationen auftretenden -oder bei einem Molekulargewicht über 200 000- überhaupt erst im Liquor darstellbaren Präzipitationslinien des Alpha₂-Makroglobu-

lins, des Beta₁-Lipoproteins, des Beta_{2A}- und Beta_{2X}-Globulins, des Beta₂- oder Gamma₁-Makroglobulins, des C-reaktiven Globulins (Gamma_X-Globulins) und des Fibrinogens (CLAUSEN 134, CLAUSEN 138, 139 u. Mitarb., URSING 816 u. Mitarb., DENCKER 185, 189 u. Mitarb.). Fast noch charakteristischer als die manchmal in ein und demselben Liquor auffindbaren liquorfremden Präzipitationslinien sind für das Immunopherogramm einer Schrankenstörung das Verschwinden des zweiten Bogens des Transferrins und die Erhöhung des anodischen Teils des 7S-Gamma-Globulins, die DENCKER 183 in vier Grade eingeteilt hat.

Die proteino-cytologische Dissoziation

Das älteste klassische Liquorsyndrom ist die Eiweissvermehrung bei normaler oder nur geringgradiger Zellzahl. GUILLAIN-BARRE 319 haben diesen Liquorbefund 1916 als "Dissociation albumino-cytologique" beschrieben und zuerst der Polyradiculitis zugeordnet. Eine Zell-Eiweiss-Dissoziation fand sich aber auch im Reparationsstadium der Poliomyelitis, bei vaskulären und einigen degenerativen Prozessen des Zentralnervensystems, bei intrakraniellen Tumoren, beim Bandscheibenvorfall und bei dem Kompressionsliquor (BODECHTEL 82, WEISE, H. 850, SCHEID 702, COIRAULT 143 u. Mitarb.). Obwohl auch heute noch gelegentlich betont wird, dass dem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom für die Poliradiculitis diagnostische Bedeutung zukommt, wird es allgemein für häufig bei der Polyneuritis angesehen, aber nicht für spezifisch. BODECHTEL 82 hält es auch nicht für spezifisch, dieses Liquorsyndrom für die idiopathische Polyneuritis zu reservieren, da es, wenn auch seltener, bei toxischen, vasalen oder allergischen infektiösen Polyneuritiden ebenfalls vorkommt. HELLBRÜGGE 349 benutzt die albumino-cytologische Dissoziation als Kriterium bei der Diagnose der angeborenen Toxoplasmose des Zentralnervensystems. BANNWARTH 32 hat ein sogenanntes abortives GUILLAIN-BARRESches Syndrom bei vegetativer Stigmatisierung beschrieben.

Über den Entstehungsmechanismus dieses Liquorsyndroms gibt es verschiedene Anschauungen. BANNWARTH 28, 31 ist der Auffassung, dass bei der Polyneuritis und der chronischen lymphozytären Meningitis eine seröse Entzündung im Sinne von RÖSSLE und EPPINGER vorliegt. Im Gegensatz zu der Auffassung von KAFKA 402, der die verminderte freie Liquorpassage und eine vermehrte Liquorresorption auf Grund einer Sogwirkung für den hohen Eiweissgehalt des Sperrliquors verantwortlich macht, sieht BANNWARTH 24-26 in der Lokalisation und anatomischen Struktur des Tumors eine Möglichkeit, das bei Hirn- und Rückenmarkstumoren sich ausbildende GUILLAIN-BARRESche Syndrom zu erklären. Der Grad der Eiweissvermehrung ist dabei von der Nähe der Tumoren zum Liquorraum, ihre Kompression der umgebenden Venen und ihren unterschiedlichen Gefässreichtum abhängig. BODECHTEL 82 nennt als Voraussetzungen die-

ses Liquorsyndromes eine Irritation der Wurzelgefäße bei Polyradikulitiden und Stauungserscheinungen im Bereich der pialen Venen bei jeder Art von Kompression.

In Anbetracht der verschiedenen Ursachen der Zell-Eiweiss-Dissoziation wurde von der Liquorelektrophorese eine Differenzierung dieses Symptoms erwartet. Über elektrophoretische Befunde bei diesem Liquorsyndrom hat HOFMANN 370 und haben bei kindlichen Liquores FUJIWARA 278 u. Mitarb. und SCHÖNENBERG 736 berichtet. HOFMANN 370 sieht das Syndrom ausser für die Polyneuritis und den Stopliquor als charakteristisch für Poliomyelitis-Liquores an. Da bei dem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom meist keine Albuminvermehrung, sondern eher eine Erhöhung der Globulinfraktionen vorliegt, hat SCHÖNENBERG 736 vorgeschlagen, die Bezeichnung "albumino-cytologische Dissoziation" durch den Ausdruck "globulino-cytologische Dissoziation" zu ersetzen. Noch weniger nimmt der Begriff "proteino-cytologische Dissoziation" vorweg; er wird den pathophysiologischen Gegebenheiten am ehesten gerecht, da er sowohl dem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom zugrundeliegende isolierte Globulinvermehrungen als auch Mischperhogramme umgreift. Dieser Ausdruck, den DENCKER 169 und MACHETANZ vorgeschlagen haben, konnte sich, weil er der zutreffendste ist, allmählich durchsetzen. DELANK 169 und MACHETANZ, die dieser Liquorveränderung eine Studie gewidmet haben, sahen bei diesem Syndrom ein Mischperhogramm, wenn der Liquor von Tumoren des Gehirns oder Rückenmarks stammte, und häufig eine Gamma-Globulinvermehrung, wenn eine Polyneuritis oder Polyrediculitis vorlag. Wenn ein Tumor des Zentralnervensystems überhaupt zu einer Liquorveränderung führt, resultiert eine proteino-cytologische Dissoziation mit einem elektrophoretischen Misch-Typ; dieser Gruppe Liquores mit einem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom liegt demzufolge ein Serumübertritt in die Liquorräume zugrunde. Jedoch die dissoziierte Liquor-eiweissvermehrung, bei welcher vorwiegend Gamma-Globuline beteiligt sind, lässt sich nicht durch einen einfachen transsudativen Serumübertritt in die Liquorräume erklären; die proteinocytologische Dissoziation bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems unterscheidet sich im Hinblick auf ihre Genese wesentlich von derjenigen bei nicht entzündlichen Erkrankungen. KNAPP 433 fand dieses Liquorsyndrom ebenfalls sowohl bei Polyneuritiden als auch bei Hirn- und Rückenmarkstumoren; er hält es aber in jedem Falle für den Ausdruck eine "Transsudatliquors". R.M. SCHMIDT 731 u. Mitarb. beobachteten bei Encephalitiden gelegentlich eine Zell-Eiweiss-Dissoziation mit Gamma-Globulinvermehrungen, bei Polyneuritiden sahen sie wie STEGER 783 Eiweissvermehrungen mit dem Serumperhogramm ähnlichen Liquorelektrophoresen (R.M. SCHMIDT 723, 724).

Wie DELANK 169 fällt R.M. SCHMIDT 722, 724 bei weiteren Untersuchungen dieses Liquorsyndroms auf, dass die dabei beobachteten Elektrophoresetypen unterschiedlich sind. Bei der multiplen Sklerose ist das proteino-cytologi-

sche Syndrom meist mit einem Gamma-Typ verbunden, für die verschiedenen Formen der Leurolues trifft dieses etwas weniger regelmässig ebenfalls zu. Bei 6 von 9 Hirntumoren und bei sämtlichen 9 beobachteten Rückenmarkstumoren und einer Myelitis ist die mit normalen Zellwerten einhergehende Eiweissvermehrung durch eine isolierte Gamma-Globulinzunahme bedingt. Auch YORDA-NOV teilt die Liquores mit proteino-cytologischer Dissoziation in eine Gruppe mit Stauungserscheinungen bei erhöhtem intracraniellen Druck und in eine weitere mit Gamma-Globulinerhöhung infolge eines entzündlichen Prozesses des zentralen oder peripheren Nervensystems ein. Bei Benutzung der Zonenelektrophorese in Agargel stellen sich ihm in der zweiten Gruppe bis zu 4 Unterfraktionen der Gamma-Globuline dar.

Die albumino-kolloidale Dissoziation

Bei der Differentialdiagnose der multiplen Sklerose gilt eine Diskrepanz der normalen oder leicht erhöhten Gesamteiweisswerte zu einer tiefen Zacke in den Kolloidkurven seit den Untersuchungen von GAUPP 282 und SCHROEDER, DIBBERN 201 und ROEPERS und KLIMCKE 428 zu den wenigen Kriterien, die -in einem Drittel der Fälle- für das Vorliegen einer multiplen Sklerose sprechen. Dieses als albumino-kolloidale Dissoziation bezeichnete Liquorsyndrom war vor der Einführung der Liquorelektrophorese zwar kein pathognomonisches Zeichen für die multiple Sklerose aber die wichtigste Stütze für die Diagnose, die die Liquordiagnostik bieten konnte (DEMME 174, W. SCHEID 702, SCHRADER 743, H. PETTE 610 u. Mitarb., BODECHTEL 83 u. Mitarb.). Die isolierte Gamma-Globulinvermehrung oder der reine Gamma-Typ nach BAUER 40 ist die elektrophoretische Ausdrucksform der albumino-kolloidalen Dissoziation (BAUER 40, 44, R. M. SCHMIDT 722, R. M. SCHMIDT 731 u. Mitarb.). BAUER 40 sah bei der multiplen Sklerose andererseits auch tiefen Linksausfall der Mastixkurve ohne eine Gamma-Globulinvermehrung, er fasst diesen Befund als Hinweis dafür auf, dass die Kolloidkurven und die Liquorelektrophorese sich in der praktischen Diagnostik nicht gegenseitig ersetzen können. DUENSING 207 hatte schon bemerkt, dass bei der multiplen Sklerose häufig eine albumino-kolloidale Dissoziation mit positiver Goldsol- und Mastixreaktion, aber negativer Salzsäure-Collargolreaktion vorkommt. Ausser bei der multiplen Sklerose hat BAUER 44 dieses Syndrom bei der Panencephalitis PETTE-DÖRING beobachten können. R. M. SCHMIDT 722, 724 fand die albumino-kolloidale Dissoziation insgesamt 12mal bei der multiplen Sklerose, 4mal bei der Neuroleues und 2mal bei Encephalitis. Die Ausprägung des Linkstyps in der Mastixkurve entsprach weitgehend der Höhe der Gamma-Globulinvermehrung. Der Kombination der Gamma-Globulinerhöhung mit einer albumino-kolloidalen Dissoziation spricht R. M. SCHMIDT 722 eine "besonders grosse differentialdiagnostische Bedeutung" für die multiple Sklerose zu.

BAUER 40 konnte "so gut wie nie" eine pathologische Mastixkurve oder andere Liquorveränderungen bei reinen Beta-Typen beobachten. Er betont, dass der Beta-Typ mit Sicherheit nur im Liquorpherogramm erfasst werden kann. Den wenigen Beobachtungen von BAUER 40 fügte R.M. SCHMIDT 722 in einer systematischen Untersuchung 152 Fälle hinzu, bei denen ebenfalls ein diskordantes Verhältnis zwischen den normalen Kolloid- und Eiweissreaktionen und dem pathologischen elektrophoretischen Bild bestand. "Normale herkömmliche Eiweissbefunde, die lediglich ein pathologisches Liquorpherogramm aufweisen", bezeichneten R.M. SCHMIDT 722, 724, 729 und SCHMIDT 731 u. Mitarb. als "maskierte Liquorbefunde". Bei den Liquores mit "maskiertem" Befund, die er in der Mehrzahl bei der multiplen Sklerose und der Neurolues sah, fand sich überwiegend ein Gamma-Typ im Liquorpherogramm, bei den übrigen Liquores fast ausschliesslich der Beta-Typ. Maskierte Liquorbefunde mit Beta-Globulinerhöhungen beschrieb er bei der Encephalitis, dem Hirnabszess, der Neuritis, Hirntumoren und Hirncysticerkose, Hirnabbauprozessen, frühkindlichen und traumatischen Hirnschädigungen, Anfallsleiden, vegetativer Labilität und psychiatrischen Erkrankungen. Die fehlende Ausfällung in der Mastixreaktion versucht er durch ein im Verhältnis der Albumine zu den einzelnen Globulinfractionen mengenmässig ausbalanciertes kolloidales System zu erklären, in dem es "zu keiner Verschiebung der Oberflächenspannung einzelner Partikelchen" kommen kann. Die schon von K.F. SCHEID 697 u. Mitarb. ermittelte fällungshemmende Wirkung der vermehrten Beta-Globuline führt bei normalem Gesamteiweissgehalt zu einem normalen Verlauf der Mastixkurve, ein Befund, der dem "verschleierte" WELTMANNschen Koagulationsband an die Seite gestellt werden kann. Die scheinbar normalen Liquoreiweissbilder zu "demaskieren" und die pathologischen Proteinverhältnisse aufzuzeigen, bedarf es der Elektrophorese des Liquors.

Die Liquorelektrophorese bei neurologischen Erkrankungen

Die allgemeine Pathophysiologie der Liquorpherogrammveränderungen steckt noch in den Anfängen, zumal sie physiologische Herkunft der einzelnen Liquoreiweisskörper noch nicht endgültig geklärt ist und sich die Anschauungen über den Einfluss neurologischer Erkrankungen auf die Liquorproduktion, -zirkulation und Resorption teilweise widersprechen. Vor der Einführung der Liquorelektrophorese sind Versuche, den Liquorbefund genetisch zu deuten, besonders auf dem Gebiete der Hirntumoren gemacht worden, da hierbei die Operation oder Sektion relativ leicht einen Einblick gestatten, welchen Einfluss auf den Liquorbefund die Lokalisation des Krankheitsprozesses zu den Liquorbildungs- und -resorptionsstätten und den liquorführenden Räumen hat (KAFKA 402, DEMME 173, BANNWARTH 24-26, H.-J. MEYER 543). Pathophysiologische Erklärungsversuche der Pherogrammveränderungen beschränken sich im wesentlichen darauf, die Entstehung des Mischpherogramms und der isolierten Gammaglobulinvermehrung zu deuten, weniger auf die Vermehrung oder Verminderung der Vor- und Beta-Fraktion. BÜCHER 112 u. Mitarb. haben zuerst auf die Bedeutung des Mischpherogramms und der isolierten Liquorpherogramme hingewiesen. ESSER 219, 228 u. Mitarb. haben die Erhöhung der Beta-Globulinfraction mit hirnatrophischen Prozessen in Verbindung gebracht. Dem Mischpherogramm hat BAUER 40 einen pathologischen Alpha-, Beta- und Gamma-Typ zur Seite gestellt, gleichzeitig wurde aber die Schaffung von Kombinationstypen notwendig, um alle Pherogrammveränderungen zu erfassen. Indem andere Liquorbefunde hinzugezogen wurden, konnten weitere Liquorsyndrome und Konstellationstypen aufgestellt werden (R. M. SCHMIDT 724). (Unter Wissen über die einzelnen Proteinfractionen des Liquors und die Reaktionskonstellationen ist in den vorhergehenden Kapiteln zusammengefasst worden.)

Im Mittelpunkt der pathophysiologischen Erklärungsversuche der Pherogrammveränderungen stehen seit K. F. SCHEID 694 u. Mitarb. die Membranfunktionsstörungen bei allen Formen der Entzündung und der Venenstauung durch Tumoren, Verwachsungen und Liquorstop oder bei der Bildung von Zysten (C. SCHMIDT 719 u. Mitarb.). Von grosser Bedeutung sind andererseits die Studien von FRICK 272, 273 u. Mitarb. über den Anteil "liquoreigener" Beta- und Gamma-Globuline an den Pherogrammveränderungen bei den Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Von MATIAR 526, 528 u. Mitarb. stammen Arbeiten, die die Vermehrung der Beta- oder Gamma-Globuline bei neurologischen Erkrankungen zum Inhalt haben. HABECK 326-328 hingegen hat Liquorelektrophoreseuntersuchungen beigeleitet, die vom Pneumocephalogrammbefund ausgehen. Lipid- und Kohlenhydratfärbungen nach der elektrophoretischen Trennung der Liquorproteine erbrachte den Alpha₁-Kohlenhydrattyp als Reaktion auf fortschreitende Erkrankungen des Zentralnervensystems (BAUER 45) und den Beta- und Gamma-Lipoproteidtyp als Ausdruck des vermehrten Übertritts von Serumeiweisskörpern in den Liquorraum (BAUER 44, FRICK 265).

Nach Sichtung der ersten mit der Liqueurelektrophorese erzielten Ergebnisse erkannten die meisten Autoren, dass eine Zuordnung spezifischer Pherogrammtypen zu den einzelnen neurologischen Erkrankungen nicht möglich ist. (MUMENTHALER 554 u.Mitarb., DELANK 166, FEUDEL 237 u.Mitarb., METAIS 541 u.Mitarb., HABECK 328, SCHÖNENBERG 740) Es kann nur die relative Häufigkeit der Pherogrammveränderungen bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems ermittelt werden. Die Häufigkeit der Pherogrammtypen und Liquorsyndrome wird im Schrifttum aber leider nur selten in Prozent ausgedrückt, da die Anzahl der Beobachtungen zu gering ist für eine statistische Auswertung, es werden vielmehr vage Angaben wie "gelegentlich", "häufig", "oft", "meist" und "regelmässig" gemacht, die noch weniger vergleichbar sind als die allein durch die unterschiedliche Methodik bedingten verschieden weiten Vertrauensgrenzen für die Normalwerte. Um die Mittelwerte der Pherogrammfraktionen bei den verschiedenen Krankheitsbildern mit den Normalwerten zu vergleichen und im Einzelfall gefundene Pherogrammveränderungen einer Krankheitsgruppe zuordnen zu können, ist die statistische Auswertung eines grossen Liquormaterials nötig (R.M.SCHMIDT 722, HABECK 328, DENCKER 189 u.Mitarb.). Zur Trennung von Krankheitsgruppen haben SCHINKO 715 u.Mitarb. die Varianzanalyse und anschliessend den t-Test benutzt.

Alle statistischen Bearbeitungen selbst grösseren Liquormaterials finden aber bei speziellen differentialdiagnostischen Erwägungen ihre Grenzen in der Tatsache, dass bei jeder einzelnen neurologischen Erkrankung fast jedes Liquorpherogramm möglich ist. Abgesehen von der Übereinstimmung mit den klinischen Befunden kommt eine grössere diagnostische Spezifität noch am ehesten der Verlaufsbeobachtung der Pherogrammveränderungen zu. Die Liqueurelektrophorese ist kein Diagnoseautomat (R.M.SCHMIDT 731 u.Mitarb.) und nur bedingt eine Hilfe bei der Diagnostik, sie gestattet aber einen Einblick in pathophysiologische Geschehen bei neurologischen Krankheitsprozessen, ebenso in Veränderungen der Reaktionslage des Organismus wie in Störungen der Permeabilitätsverhältnisse an der Blut-Liquorschranke (MUMENTHALER 554 u.Mitarb.). Die Elektrophorese des Liquors stellt einen neuen Baustein dar in der "funktionell-genetischen Betrachtungsweise" der Liquorbefunde bei den Erkrankungen des Nervensystems (KAFKA 408). Unerlässlich für die Deutung eines Liquorpherogramms ist die Kenntnis der morphologischen Veränderungen, die einen Einblick auf die Liquorbildung, die Beimengung von Serumproteinen und die Beisteuerung "liquoreigener" Eiweisskörper ausüben.

Im einzelnen Krankheitsfalle erlauben die Liquorbefunde zusammen mit dem klinischen Bild vorsichtige Rückschlüsse auf die Beziehungen des Krankheitsprozesses zu den Liquorräumen, den Hirn-Rückenmarkshüllen und den leptomeningealen Gefässen. Die Artdiagnose eines Hirntumors oder die ätiologische Diagnose eines entzündlichen Prozesses wird -auf Grund dieser Vorbemerkungen- niemand von der Liqueurelektrophorese erwarten dürfen.

Der polyneuritische Symptomenkomplex kann nach einer Infektionskrankheit, infolge einer exogenen Intoxication mit Blei, Alkohol, Thallium oder anderem und im Rahmen eines Diabetes, einer Periarteriitis nodosa, einer Porphyrie oder eines Karzinoms auftreten, in der Hälfte aller Polyneuritiden lässt sich jedoch auch bei eingehender Anamnese und ausgiebigsten diagnostischen Bemühungen die Ätiologie nicht klären. In solchen Fällen wird von einer "idiopathischen Polyneuritis" gesprochen. Gerade mit diesen Formen beschäftigten sich zahlreiche Studien aus dem Gebiet der Klinik, Pathologie und Liquordiagnostik.

Wie den para- oder postinfektiösen Polyneuritiden bei Diphtherie und Ruhr könnte auch den noch nicht geklärten Polyneuritiden eine direkte Toxinschädigung des Zentralnervensystems zugrunde liegen. Der Erreger ist bisher noch nicht bekannt; nach KOLLE 447, SCHALTENBRAND und TÖBEL handelt es sich wahrscheinlich um verschiedene Virusgruppen, unter denen besonders das Virus der Poliomyelitis, der infektiösen Mononukleose und der Hepatitis in Frage kommen. Die Permeabilitätsstörungen an der Blut-Liquorschranke stellen nur einen Teil der Pathogenese dar, der Übertritt von Serum in die Liquorräume kann aber nicht allein für die polyneuritischen Reiz- und Ausfallserscheinungen verantwortlich gemacht werden (PUTNAM 689 u. Mitarb.). Die idiopathischen Polyneuritiden sind auf Grund auffälliger Blutveränderungen auch mit dem "hepatorenalen Syndrom" in Verbindung gebracht worden (SCHALTENBRAND 690 und STEGER). PETTE 610 u. Mitarb. haben vermutet, dass die Polyneuritis eine der Erscheinungsformen einer Allgemeinerkrankung des Gesamtorganismus sei, die sich auch einmal am peripheren Nerven oder an der Nervenwurzel manifestiert. Wie bei der "serogenetischen" Polyneuritis sollen bei den meisten Formen der idiopathischen Polyneuritis allergisch-hyperergische Vorgänge eine entscheidende Rolle spielen. BANNWARTH 27 hält die entzündliche Polyneuritis ebenso wie die "chronische lymphocytäre Meningitis mit Neuritis" für "seröse bzw. allergische Entzündungen" im Rahmen einer rheumatischen Allgemeininfektion, sie ist "eine durch Umstimmung entstandene immunbiologisch bedingte Allergieäusserung des peripheren Nervensystems auf Antigene, welche aus dem Fokus über die Blutbahn in die Körpergewebe gelangt sind". STEGER 783, 784 schliesst sich der Auffassung SCHALTENBRANDs an, dass der Polyneuritis eine allgemeine Schrankenfunktionsstörung, eine "Dysorie", zugrunde liegt, die auch das serumähnliche Liquorpherogramm bedingt. K.F. SCHEID 694 u. Mitarb. sehen in ihren Ergebnissen mit der Liquorelektrophorese eine Bestätigung der von BANNWARTH mitgeteilten Vorstellungen. Heute wird weitgehend eine abwartende Haltung eingenommen und die Pathogenese für vorläufig noch unbekannt erklärt (SCHEID 703).

Als morphologisches Substrat werden in den bindegewebigen Scheiden der Nerven, der Nervenwurzeln und der Spinalganglien Infiltrate von Rundzellen und Plasmazellen gefunden, die in Gefässnähe besonders dicht sind. In den frü-

hen Staien trifft man oft ein Ödem mit Plasmaaustritt in das Interstitium an, im weiteren Verlauf kommt es zu einem Markscheidenzerfall und einer Proliferation der Schwannschen Zellen. Diese werden zu Fettkörnchenzellen, die den Abbau der Zerfallsprodukte besorgen (NÖTZEL 565, SCHELLER 710).

Liquorveränderungen haben wir nur dann zu erwarten, wenn sich der Prozess an den Nervenwurzeln und deren unmittelbarer Umgebung abspielt (BO-DECHTEL 82, SCHELLER 710, H.H.MEYER 542). Nach SAYK 678 ist die Ursache der Gesamteiweissvermehrung im Liquor in einer pathologisch gesteigerten Quellbarkeit des kollagenen Faserwerkes der Leptomeninx zu suchen; er fasst die "Hygrophylie" der kollagenen Fasern als eine Funktionssteigerung auf. Die kollagenen Fasern bewirken die Eindickung des Liquors, indem sie ihm wie ein Schwamm Wasser entziehen. Diese Auffassung stützt sich auf histologische Untersuchungen der Leptomeninx und auf den Erfolg der "entquellenden Behandlung" der Polyneuritis.

Als charakteristischer Liquorbefund gilt die proteino-cytologische Dissoziation, die Farbe des Liquors klar, nur selten leicht xanthochrom, der Druck ist normal oder gering erhöht. Aber gerade zu Beginn der Krankheit kann auch die Zellzahl leicht erhöht sein. Je nach der Lokalisation des zugrundeliegenden Prozesses kann der Liquorbefund auch völlig normal sein, W.SCHEID 704 sah bei 30 % seines Beobachtungsgutes keine pathologischen Liquorveränderungen. Die klassische Liquordiagnostik kennt keinen für die Polyneuritis spezifischen Befund (H.H.MEYER 542).

Auch mit der Liquorelektrophorese sind uneinheitliche Ergebnisse erzielt worden. K.F.SCHEID 694 u.Mitarb. sahen bei der Polyneuritis einen "serösen", vorwiegend gamma-globinösen Liquor, LABHART 458 u.Mitarb. fanden eine hohe Gamma-Globulinfraktion. Als erster hat sich STEGER 783, 784 speziell mit den Elektrophoresebefunden bei der Polyneuritis beschäftigt, und zwar gleichzeitig im Blut und im Liquor. Während die Serumelektrophorese teilweise unauffällig war und teilweise eine deutliche Gamma-Globulinvermehrung aufwies, zeigte die Elektrophorese des Liquors sich immer gleichsinnig verändert: bei einer Gesamteiweissvermehrung fiel der serumähnliche Charakter des Liquorperogramms mit geringer Bevorzugung der Gamma-Globuline auf, die im pathologischen Serum häufig zutage tretende Albuminverminderung spiegelte sich aber im Liquor nicht wider. Die pathogenetischen Anschauungen von PETTE 610 u.Mitarb. und BANNWARTH 27, 28, 31 finden eine Stütze in den gleichen Liquorkurven bei der chronisch-aseptischen Meningitis und der Polyneuritis (STEGE 784). Auch HOFMANN 370 fiel bei 16 Fällen die serumähnliche Zusammensetzung des Liquoreiweisses bei der Polyneuritis auf. 8 Liquores zeigen eine niedrige oder fehlende Vorfraktion, keine Beta₂-Globulinfraktion und Gamma-Globulinerhöhungen bis zu den Werten von 20 %, also ein Pherogramm bild, das von BAUER 40 und anderen als Mischtyp bezeichnet wird. Die beobachteten Liquorveränderungen mit einem GUILLAIN-BARREschen

Syndrom, Linkszacken in der Mastixkurve und einem serumähnlichen Pherogramm vergleicht HOFMANN 370 mit denjenigen bei einem partiellen Stopliquor, die Unterschiede erklären sich durch ein mehr oder minder starkes Diffundiren von Serum durch die geschädigten Membranen.

FEUDELL 237 und KNAPP berichten über die Liquorelektrophorese bei 3 Kranken; eine Polyneuritis zeigt im Liquor einen Mischtyp mit Beta-Globulinvermehrung, eine andere ein Mischpherogramm mit Beta- und Gamma-Globulinerhöhung. Bei dem dritten Kranken konnte der Liquor im Verlauf einer ascendierenden Polyneuritis beobachtet werden; bei Krankheitsbeginn zeigte sich ein Mischpherogramm mit Beta- und Gamma-Globulinvermehrung, über einen angedeuteten Mischtyp mit Gamma-Globulinerhöhung ging das Liquorpherogramm in einen reinen Gamma-Typ über. R.M.SCHMIDT 722-724 sah bei Polyneuritiden meist ein normales Liquorpherogramm (5 von 8 Liquores wiesen ein normales Liquorpherogramm auf), je einmal einen Alpha₂-, einen Beta- und einen Gamma-Typ, die Mastix- und Salzsäure-Collargolreaktion fielen normal aus. Nur bei Polyneuritiden mit einem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom fand er eine auffallende Ähnlichkeit der Liquorpherogramme mit Serumelektrophoresebildern. Nach KUTT 452, 453 u. Mitarb. weisen die diabetischen Polyneuritiden eine relative Alpha₂-Globulinvermehrung im Liquor auf. MACHETANZ 509 u. Mitarb. sahen bei Polyneuritiden geringe bis mittelgradige Gamma-Globulinvermehrungen, selten ein Mischpherogramm. Das bei Polyneuritiden auftretende GUILLAIN-BARRESche Syndrom und das Mischpherogramm mit Beta-Globulinvermehrung erklärt KNAPP 433 damit, dass der in einiger Entfernung von den Meningen stattfindende Entzündungsprozess zu einem kollateralen Ödem der Meningen führt, das über Stauungsvorgänge an den Kapillaren eine ähnliche Permeabilitätsstörung wie beim Kompressionssyndrom bewirkt. Einen "Entzündungstyp" im Liquor beschrieb hingegen SCHÖNENBERG 740 bei Polyneuritiden und Polradiculitiden, im Liquorpherogramm fiel ihm bei seinen Untersuchungen eine erhebliche Vermehrung der Gamma-Globuline bei entsprechender Abnahme der Albumine auf. HABECK 328 traf bei Polyneuritiden sowohl leichte Gamma-Globulinerhöhungen bei fehlender oder nur mässiger Goldsolfällung an als auch Mischpherogramme mit Gesamteiweissvermehrungen und einer tiefen Initial- und breiteren zweiten Fällungszone der Goldsol-Kurve; dieses Liquorbild, welches HABECK 328 eine "seröse Liquoreiweissveränderung" nennt, hat sich ihm als Hilfe bei der Abgrenzung entzündlicher Polyneuritiden von den Polyneuropathien bewährt. In diesem serösen Syndrom im Liquor sieht er einen Hinweis auf ein exsudatives Geschehen bei der Polyneuritis.

HANZAL 339 und VYMAZAL stellten fest, dass bei Polyneuritiden mit geringer Eiweissgesamtvermehrung bei der Liquorelektrophorese ein liquortypisches Pherogramm aufweisen, Polyneuritiden mit hoher Eiweissvermehrung hingegen einen Serumtyp. Ein Mischpherogramm oder, wie sie es nennen, ein "Profil der Transsudation" sahen LATERRÉ 477 u. Mitarb. in 23 von 76 Liquores bei Poly-

neuritis, 44 (also mehr als die Hälfte) waren normal und 6 Liquores (das sind 8 %) wiesen einen Gamma-Typ auf.

Während LOWENTHAL 497 mit der Agar- wie mit der Papierelektrophorese des Liquors bei Polyneuritiden meist normale Werte erhielt, beschrieben CLAUSEN 140 u. Mitarb. im Agarelektrophogramm einen diffusen Anstieg aller Fraktionen im Gamma-Globulinbereich.

Mit der immunoelektrophoretischen Methode fanden LATERRE 477 u. Mitarb. 9mal eine Verdoppelung der Gamma_{SS}-Linie und einmal die Gamma₁-Makroglobulinlinie (oder Beta₂-Makroglobulinlinie). DENCKER 189, 191 u. Mitarb. stellten im Immunopherogramm regelmässig die meisten normalerweise nicht im Liquor erscheinenden Präzipitationslinien fest, vor allem das Beta₁-Lipoprotein, das Beta_{2A}- und Beta_{2M}-Globulin und das Fibrinogen; der Gehalt an Alpha₂-Makroglobulin ist erhöht und auch der anodische Teil des 7S-Gamma-Globulins zeigt eine erhöhte Konzentration. BOUDIN 100 u. Mitarb. legen besonderen Wert auf das Erscheinen der Beta₁-Lipoproteinbände im Immunopherogramm.

Wenn wir nun mit den Liquorveränderungen bei den entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute fortfahren, dürfen wir die anatomischen Voraussetzungen dieser Veränderungen nicht ausser acht lassen. Nach K.F. SCHEID 694 u. Mitarb. heisst "Liquordiagnostik der entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems, nichts anderes, als pathologische Physiologie der meningealen und cerebralen Capillaren treiben". Wie wir in den vorhergehenden Kapiteln erfahren haben, erfuhr diese Feststellung eine Korrektur durch die genaue Kenntnis der Immunglobuline und ihre teilweise "liquoreigenen" Komponenten.

Auf Grund der pathologisch-anatomischen Erkenntnisse stellen die reine Meningitis und die reine Enzephalitis die Ausnahme dar, in der Regel handelt es sich bei den entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und seiner Häute immer um Meningioencephalomyelitiden, die das Maximum ihrer entzündlichen Prozesse einmal mehr im Bereich der meningealen, ein andermal mehr im Bereich der intracerebralen oder intramedullären Gefässe haben (PETTE 607, NOETZEL 565, SCHÖNENBERG 740). Die alte Einteilung in Meningitiden und Enzephalitiden wird allerdings dadurch gerechtfertigt, dass klinische Erscheinungen häufig nicht die Ausdehnung des morphologischen Prozesses widerspiegeln. Die Beteiligung des Parenchyms bleibt dem Kliniker bei manchen Meningitiden verborgen, die Beteiligung der Meningen an allen entzündlichen Veränderungen hingegen manifestiert sich im Liquorbefund, die Stärke der Liquorveränderungen hängt in erster Linie von ihr ab. Wenn wir auch ahnen, dass bei Meningitiden und Enzephalitiden entscheidend wichtige pathologische Vorgänge an der Blut-Hirnschranke stattfinden, so entziehen sich diese doch in vivo allen unseren diagnostischen Bemühungen, die Störungen der Blut-Liquorschranke hingegen sind seit der Entdeckung QUINCKEs nach einem

ärztlich vertretbaren diagnostischen Eingriff erfassbar.

Grundsätzlich verläuft jede Entzündung an den Meningen in morphologischer Hinsicht gleichartig, sei es dass Bakterien oder Viren sie ausgelöst haben oder eine allergisch-hyperergische Reaktion. Nur mit Einschränkungen lässt sich eine Artdiagnose der Erreger aus dem morphologischen Bild ableiten (GIESE 292). Letztlich ist die ätiologische Diagnose nur durch den Erregernachweis möglich. Noch weniger als von den morphologischen Veränderungen dürfen wir von den Liquorveränderungen erwarten, die ja nur ein unvollkommener Spiegel der pathologisch-anatomischen und histologischen Vorgänge sind. Wie aber aus dem Auftreten granulocytärer, lymphocytärer oder histiocytärer Zellelemente mehr Aussagen möglich sind als nur aus der blossen Feststellung der Zellvermehrung, so gibt uns die elektrophoretische Differenzierung der Eiweisskörper doch einige wichtige Hinweise auf das Stadium der Entzündung und die Reaktionslage des Organismus.

Die eitrige Meningitis

Zu den eitrigen Meningitiden sind alle nicht durch Tuberkelbakterien erzeugten bakteriellen Meningitiden zusammengefasst; ihre Erreger können Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Streptococcus faecalis, coagulase negative Staphylokokken, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas, Aerobacter aerogenes und eine Reihe weiterer gramnegativer Keime sein (PETTE 610 u. Mitarb., EIGLER 214 u. Mitarb.).

Pathologisch-anatomische Untersuchungen ergeben erweiterte und entzündliche veränderte Gefässe im Bereich der Pia mater und der Ventrikelwandungen und eine leukocytäre Infiltration der Meningen und um die ins Hirngewebe tretenden Gefässe. Die Maschen des Subarachnoidalraumes sind von einem serofibrinösen Exsudat ausgefüllt, dem anfangs Leukocyten, später auch Lymphocyten und Histiocyten beigemischt sind. Verdickungen und Auflockerungen der Leptomeninge, ebenso wie Gewebnekrosen werden nicht selten beobachtet. Pathophysiologisch steht also eine Dysorie mit dem Austritt von Serum durch die meningealen Gefässe und Leukocatenemigration im Vordergrund; die Auswirkungen auf den Liquorbefund bestehen in einer Steigerung des Druckes, einer starken Zellvermehrung, die dem Liquor ein trübes bis eitriges Aussehen geben kann, und einer Erhöhung der Gesamteiweisswerte (DEMME 174, H. H. MEYER 542, PETTE 607, SCHÖNENBERG 730, SAYK 678, 677).

In der Phase der akuten Entzündung ergeben die Kolloidreaktionen meist Rechts- oder Mittelkurven, in der subakuten Phase, wenn also eine Umwandlung der granulocytären Pleozytose in eine lymphocytäre zu erkennen ist, bieten die Goldsol- und Mastixreaktion eine ausgesprochene Linksbetonung und eine Tendenz zu flacherem Verlauf. In der Phase der Reparation und Restitution nimmt die Zellzahl stetig ab, das Gesamteiweiss hingegen erst nach einer anfänglichen

Erhöhung. Wenn auch für das Vorliegen einer Pneumokokkenmeningitis die höhere Zellzahl und der grössere Gesamteiweissgehalt sprechen und für eine Streptoto- oder Staphylokokkenmeningitis das Auftreten von basophil granulierten Zellelementen (SAYK 678), so kann über die Art der Meningitis letztlich doch nur der bakteriologische oder kulturelle Befund entscheiden. Ob der negative mikrobiologische Befund Zeichen einer flüchtigen und vom Organismus schnell wieder überwundenen Bakterieninvasion ist, ob eine früh aber nicht ausreichend behandelte bakterielle Meningitis vorgelegen hatte oder ob es sich wirklich nur um eine "sympathische" Reaktion oder eine "symptomatische Meningitis" handelt, kann oftmals nicht entschieden werden, wenn ein bakterieller Prozess in der unmittelbaren Nachbarschaft der Liquorräume zu allen Symptomen einer eitrigen Meningitis geführt hat.

Seit den ersten Mitteilungen von K.F. SCHEID 694 u. Mitarb. fiel den meisten Untersuchern, die über Liquorpherogramme bei der eitrigen Meningitis berichten, die Ähnlichkeit der Pherogramme mit der Serumelektrophorese auf. LABHART 458 u. Mitarb. sahen eine Vermehrung der Globuline, ohne dass sie angeben konnten, dass dieses durch eine besondere Fraktion bedingt sei. BAUER 40 berichtet über einen Beta-Typ und einen Gamma-Typ bei otogener Meningitis, bei Meningitiden mit einer Allgemeininfektion des Organismus sah er wie von OLDERSHAUSEN 572 vermehrte Alpha- und Gamma-Globuline. STEGER 784 beobachtete bei seinen Untersuchungen serumähnliche Kurven mit einer Anreicherung der Gamma-Globuline. SCHALTENBRAND 685 bemerkte hierzu, dass die Höhe des Gamma-Globulinspiegels vielleicht einmal eine Beurteilung der Abwehrlage ermöglichen könne. WALLENIUS 842 fand Gamma-Globulinerhöhungen besonders bei der Pneumokokkenmeningitis; diesen Befund erklärt er mit einer erhöhten Kapillarpermeabilität, doch sah er auch vorwiegende Gamma-Globulinerhöhungen bei chronischen Entzündungen. Auch STEGER 784 hat sich seine Befunde mit einem Übertritt von Serum in den Liquorraum erklärt. In einer Mitteilung über eine Anzahl Meningitiden im Kindesalter sprach SCHÖNENBERG 737 die Vermutung aus, dass der hohe Beta-Globulinanteil, den er bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen sah, "arachnoidalen" Ursprungs sei. Im akut entzündlichen Stadium sind die Albumine vermindert, die Alpha-Globuline gering, die Beta- und Gamma-Globuline stark vermehrt; bei eitrigen Meningitiden waren diese Liquorveränderungen stärker ausgeprägt als bei abakteriellen oder tuberkulösen Meningitiden, die höchstens Beta-Globulinwerte fanden sich bei Meningokokken meningitiden. Als Ursache dieser Liquorveränderungen macht er eine Durchblutungsstörung und Hypersekretion des Plexus chorioideus verantwortlich, die Beta-Globuline würden von dem "arachnoidalen" Anteil des Reticuloendothelialen Systems produziert. In seiner ersten Veröffentlichung liquorelektrophoretischer Ergebnisse stellt KNAPP 431 den Liquor bei einer Begleitmeningitis bei Sinusitis frontalis vor als Beispiel einer "serumähnlichen Elektrophorese" des Liquors. Die Liquores von PLÜCK-

THUN 619 u. Mitarb. zeigten bei einigen Meningitiden eine Gamma-Globulinvermehrung, waren aber zum grossen Teil normal. Nach KOCH 439 ist die Gamma-Globulinerhöhung bei Virusmeningitiden deutlicher und konstanter als bei bakteriellen Meningitiden.

BELANK 166 erwähnt einen häufig auftretenden Misch-Typ bei Meningitiden, der wegen der entzündlichen Natur des Prozesses meist mit einer Gamma-Globulinvermehrung kombiniert sei. Über die Liqueurelektrophorese bei 30 bakteriellen Meningitiden berichtet HOFMANN 370; bei Meningokokkenmeningitiden sah er im akuten Stadium zuerst die Alpha₁- und Alpha₂-Globuline, dann die Beta-Globuline vermehrt auftreten. Die Gamma-Globulinvermehrung zeigt sich erst später, sie lässt sich aber noch nachweisen, wenn sich die Zellzahlen und die Gesamteiweisswerte wieder normalisiert haben. Auch bei Pneumokokkenmeningitiden geht eine Alpha₁-Globulinvermehrung dem allmählichen Anstieg der Gamma-Globuline voraus. Bei chronischen entzündlichen Prozessen der Meningen fand er serumähnliche Liquorpherogramme mit niedrigen Vorfraktions- und Beta₂-Fraktionswerten und einer mässigen Gamma-Globulinvermehrung, die in allen 4 Beobachtungen die Werte des normalen Serums nicht übersteigt; auf Grund der für einen chronisch-entzündlichen Prozess verhältnismässig niedrigen Gamma-Globulinwerte vermutet HOFMANN 370, dass die Reaktionsfähigkeit der Meningen bei den Arachnopathien nur gering sei.

Ebenfalls über umfangreichere Untersuchungen haben MATIAR 527 und C. SCHMIDT berichtet. Sie lassen uns an einigen Beispielen den Verlauf der Liquorveränderungen verfolgen; zu Beginn der bakteriellen Meningitis zeigt das Pherogramm noch eine "liquoreigene Konstellation, die liquorspezifischen Fraktionen V und Tau sind aber schon erniedrigt und die Gamma-Globuline leicht erhöht. Dieses Bild weicht wenige Stunden später einer typischen Serumkonstellation mit fehlender Vor- und Tau-Fraktion, gleichzeitig sind die Gesamteiweisswerte stark erhöht und die Zellzahlen erreichen ihr Maximum. Diese Liquorveränderungen führen sie auf eine Einschwemmung der Serumproteine in den intrathekalen Raum zurück, weshalb sie von einer "Phase der maximalen Schrankenstörung sprechen. Am Ende dieser Phase zeigt sich im Liquorpherogramm eine Zunahme der Alpha₁-Globuline die ein Äquivalent für die gleichzeitige Alpha₂-Globulinerhöhung im Serum sein soll. Diese Alpha₁-Globulinerhöhung und die anschliessende allmähliche Gamma-Globulinerhöhung fassen die Autoren als intrathekale Eigenleistung auf. Zu recht wollen sie die geringe Gamma-Globulinerhöhung im Rahmen des Mischpherogramms zur Zeit der "maximalen Schrankenstörung" von dem zweiten höheren Gamma-Globulinanstieg unterscheiden wissen. Durch das Verhältnis einer starken Phase der Schrankenstörung zu einer schwachen Phase mit produktiven Vorgängen im Zentralnervensystem lässt sich die eitrige Meningitis von den mehr chronischen entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute unterscheiden. In einer späteren Arbeit berichten MATIAR 528 und C. SCHMIDT über die Gamma-Globulinvermehrung; Gamma-

Globulinwerte, die auf 15-20 % in 6 Fällen von Meningitis erhöht waren und auf 20-25 % in 5 Fällen; im Gegensatz zu den Entzündungen des Hirnparenchyms waren die Gamma-Globuline nur selten bis 35 % erhöht, nie darüber.

R.M. SCHMIDT 722-723, SCHMIDT 731 u. Mitarb. sahen bei eitrigen Meningitiden vorwiegend Mischpherogramme mit einem Verschwinden der Vor- und Tau-Fraktion. Ein Wiederauftreten dieser Fraktionen geht einer klinischen Besserung parallel (es werden als Beispiele 10 Liquorpherogramme angeführt). Zu Anfang des entzündlichen Prozesses spiegeln die Liquorveränderungen die Reaktion der Meningen aber nicht so gut wieder. Lange vor den ersten klinischen Erscheinungen der Meningitis und sogar 4-6 Wochen vor dem Auftreten des Liquorbefundes lässt sich angeblich mit der Uraninmethode schon eine Permeabilitätssteigerung feststellen (FUJII 277 u. Mitarb.).

Bei Kindern verursacht eine eitrige Meningitis ebenfalls einen Gamma-Globulinanstieg mittlerer bis hoher Intensität, wie MACHETANZ 509 und HABECK mitgeteilt haben; auch Alpha-Globulinerhöhungen haben sie beobachtet, am häufigsten aber einen Mischtyp als Zeichen einer Permeabilitätssteigerung (ebenso PETROVA 588). Über Mischpherogramme mit Gamma-Globulinerhöhung bei bakteriellen Meningitiden ist in der folgenden Zeit oft berichtet worden (CICHON 132, LOWENTHAL 497, FLEMMING 248). Meist handelt es sich um einzelne Beispiele, deren geringe Anzahl eine statistische Auswertung verbietet, häufig wird auch die Zahl der Beobachtungen nicht mitgeteilt und der Leser im Unklaren gelassen, um wieviele Male es sich handelt, wenn der Autor einen Befund "oft", "häufig" oder "immer" erhoben hat. Von den Veröffentlichungen der letzten Jahre sollen hier nur diejenigen erwähnt werden, denen neue Ergebnisse oder neue Gesichtspunkte zu verdanken sind.

FEUDEL 237 und KNAPP haben den Kombinationstyp Mischpherogramm mit Alpha-Globulinerhöhung wegen des häufigen Vorkommens bei eitriger Meningitis ihre Tabelle enthält allerdings nur 4 Liquores- als "Meningitis-Liquor" bezeichnet. Andererseits sahen sie diesen Typ auch bei malignen Tumoren und ein Mischpherogramm mit Gamma-Globulinerhöhung oder einen reinen Gamma-Gyp bei eitrigen Meningitiden. Während er im Serum eine angedeutete akut-entzündliche Konstellation feststellte, sah KNAPP 433 im Liquorpherogramm der bakteriellen Meningitis ein serumähnliches Bild mit einem anfänglichen Albumin- und Alpha-Globulinanstieg und Beta-Globulin- und Vor- und Tau-Fraktionsabfall. Die Gamma-Globulinvermehrung zeigt sich ganz allmählich und ist nur bei chronischen Meningitiden ausgeprägter. Die deutlicher ausgebildete Alpha₂-Fraktion resultiert nach seinen Anschauungen entweder aus einer Vermehrung der entzündungsspezifischen in der Alpha₂-Fraktion wandernden Proteine oder lediglich aus der erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke oder aus beidem. Bei chronischen Meningitiden haben van SANDE 674 u. Mitarb. mehrfach Gamma-Globulinerhöhungen über 20 % beobachtet. Nach KNAPP 432 kann diese Gamma-Globulinvermehrung über 20 % für die

Differentialdiagnose zwischen einem malignen Tumor des Zentralnervensystem und einer älteren bakteriellen Meningitis für das Vorliegen der Meningitis sprechen.

Seit den Untersuchungen von FRICK 272 u. Mitarb. mit J^{131} -markiertem Gamma-Globulinen wissen wir, dass es auch bei bakteriellen Meningitiden zu einer liquoreigenen Gamma-Globulinproduktion kommt. HABECK 328 hat die Liquelektrophoreseveränderungen bei den eitrigen Meningitiden mit den Kurven der Goldsolreaktion verglichen. Er beobachtete keine starken Gamma-Globulinvermehrungen, die zu einem kolloidfällenden Gamma-Typ gerechnet werden, sondern nur Gamma-Globulinvermehrungen vom Übergangstyp oder diejenigen, die er bei "serösen Liquorveränderungen" anzutreffen pflegt. Beides deutet auf überwiegend durch Schrankenstörung hervorgerufene Veränderungen. Ausserdem fand auch er die von MATIAR 527 u. Mitarb. beschriebene Alpha₁-Globulinvermehrung im akuten Stadium und die Albuminvermehrung im Initial- und Spätstadium. Bei Bestehenbleiben der Schrankenstörung als Restzustand nach einer eitrigen Meningitis soll der Albuminwert weiter hochbleiben, während sich das Gesamteiweiss auf die Hälfte der normalen Werte vermindert.

LATERRE 477 u. Mitarb. sahen in ihrem Beobachtungsgut 9 bakterielle Meningitiden, von denen 3 einen Gamma-Globulin-Typ, 6 einen "Transsudations-Typ" mit Alpha-Globulinerhöhung aufwiesen. HANZAL 339 und VYMAZAL fanden hingegen unter ihren 11 Beobachtungen nur selten einen Serumliquor, sondern meist einen Liquortyp mit hohen Beta-Globulinwerten und Gesamteiweisserhöhung. In der Differentialdiagnose gegen die klinisch ähnlich verlaufende tuberculöse Meningitis kann der Liquortyp mit Gesamteiweisserhöhung für die eitrige Meningitis verwendet werden. In einer Zusammenfassung seiner Liquoruntersuchungen schildert SCHÖNENBERG 738 das "eintönige" Bild bei einer akuten bakteriellen Meningitis mit Alpha₂-Globulinerhöhung, weniger einer Gamma-Globulinvermehrung, aber einer Albuminverminderung. Im subakuten Stadium und etwas eher bei der Pneumokokkenmeningitis zeigt sich dann die Gamma-Globulinvermehrung. Das Liquorpherogramm erlaubt nach seiner Ansicht nur einen Rückschluss auf das Stadium, den Grad und die Ausdehnung eines entzündlichen Prozesses, weniger auf die Artdiagnose.

Mit der Agar-Elektrophorese haben CLAUSEN 140 u. Mitarb. bei bakteriellen Meningitiden einen diffusen Anstieg der meisten Gamma-Globuline festgestellt, während LOWENTHAL 497 einen Anstieg der Alpha₁-Globuline in ihrer Konzentration und der Häufigkeit ihres Erscheinens, einen geringen Anstieg der Alpha₂-Globuline und eine deutliche Erhöhung der Gamma₃-Globulinwerte fand; LOWENTHAL 497 betont, dass er nie langsam wandernde Gamma-Globuline beobachten konnte.

Das Auftreten der Beta-Lipoproteinbande im Liquor kann nach BAUER 44 im Hinblick auf den Einbruch der Lipoproteinreichen Beta-Globuline des Serums in den Liquorraum zu verstehen sein, andererseits kann die hohe Zellzahl bei

den zellreichen Meningitiden für den Grad der Ausprägung der Beta-Lipidbande von massgeblicher Bedeutung sein. Bei einer Pneumokokkenmeningitis mit hoher Zellzahl kam eine deutliche Beta-Lipoproteidbande zur Darstellung, der Liquor einer tuberkulösen Meningitis mit einem weitaus höheren Gesamteiweisswert hingegen, aber einer niedrigeren Zellzahl liess keine Beta-Lipidbande erkennen. Bei Meningitiden mit einem Mischpherogramm oder unauffälliger Liquorelektrophorese sah BAUER 45 häufig die Alpha₁-Kohlenhydratbande erhöht. FRICK 265 fand im Liquor der eitrigen Meningitis ebenfalls häufig Beta- und Gamma-Lipoproteinfraktionen, das Verhältnis der Glykoproteide zu den Proteinen war für die Alpha₁-, Alpha₂- und Gamma-Globuline selten erhöht, meist fanden sich normale Verhältnisse.

In einigen Liquores bei bakteriellen Meningitiden konnten KUTT 454 u. Mitarb. mit der Stärkegelelektrophorese bis zu 4 Komponenten der Vorfraktion darstellen.

Die für das Serum charakteristischen und im Liquor nur bei einer Schrankenstörung auftretenden Banden der Immunoelktrophorese sahen CLAUSEN 139 u. Mitarb., DENCKER 189 u. Mitarb., URSING 815 und URSING 816 u. Mitarb. bei verschiedenen Meningitiden. CLAUSEN 138 hat sich besonders mit dem Verhalten des C-reaktiven Proteins bei den mit erhöhter Schrankenpermeabilität einhergehenden bakteriellen Meningitiden beschäftigt. CLAUSEN 139 u. Mitarb. betrachteten das Fehlen der zweiten Transferrinkomponente, einen Anstieg des anodischen Teils der 7S-Gamma-Globuline und das Auftreten des Alpha₂-Makroglobulins, Beta₁-Lipoproteins und Beta₂- oder Gamma₁-Makroglobulins. Kräftige Präzipitatlinien der Alpha₂-Makroglobuline sah URSING 815 in 88 %, das Beta₁-Lipoprotein in 76 %, Fibrinogen in 80 %, das Gamma₁-Makroglobulin in 52 % und einen erhöhten anodischen Teil der 7S-Gamma-Globuline in 72 % von 27 Patienten. In der Regel verschwinden die liquorfremden Proteine mit dem Ansprechen der Therapie, bei einem Patienten fanden sich aber noch Monate nach dem Abklingen der übrigen Liquorveränderungen das Gamma₁-Makroglobulin und der verstärkte anodische Teil des 7S-Gamma-Globulins.

Die tuberkulöse Meningitis

Unter den bakteriellen Meningitiden zeichnet sich die Meningitis tuberculosa durch ihren subakuten oder chronischen Verlauf aus. Im Einzelfalle ist diese Unterscheidung aber unsicher, kommen doch oft genug auch akut verlaufende Krankheitsformen vor.

Entgegen den früheren Vorstellungen wird den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der tuberkulösen Meningitis heute die Sonderstellung, die sie einmal eingenommen hatten, weitgehend aberkannt. Die Unterschiede, die vor allem bei chronischen Meningitiden gesehen wurden, seien im wesentlichen

von der Verlaufsform abhängig (KOCH 439, SCHÖNENBERG 740). Die Meningen, die meningealen Gefäße und die Hirnoberfläche entlang den in die Rinde einstrahlenden Gefäßen sind diffus zellig infiltriert, und es findet sich eine Wucherung der Glia im Rindenbereich. Die Infiltrate bestehen erst im subakuten Stadium vorwiegend aus Lymphozyten, Plasmazellen und weniger aus Leukocyten; während des -allerdings nur wenige Tage dauernden- akuten exsudativen Stadiums ist auch bei der tuberkulösen Meningitis der Leukocyt die Exsudatzelle (KOCH 439).

Diesen Vorstellungen entspricht die Änderung unserer Anschauungen über die Art der Pleocytose im Liquor. Während früher allgemein in allen Stadien der tuberkulösen Meningitis das Vorwiegen der Lymphocyten oder Rundzellen im Liquor für charakteristisch gehalten wurde (ROEDER 647 u. Mitarb., DEMME 174, H. H. MEYER 542, W. SCHEID 703), gibt PETTE 610 an, in den ersten Stadien der tuberkulösen Meningitis einen leukocytären Anteil bis zu 50 % und mehr beobachtet zu haben. Nach KOCH 439, SCHÖNENBERG 740, SAYK 678 und anderen überwiegt in der akuten Phase eindeutig die granulocytäre Pleocytose im Liquor. Erst nach dem Abklingen der granulocytären Pleocytose nehmen die Lymphocyten relativ zu, mit dem Aufflackern der tuberkulösen Entzündung nach dem Befall neuer Teile der Leptomeninges oder nach der Lösung subarachnoidaler Verklebungen können im Liquorzellbild aber wieder neutrophile segmentkernige Granulocyten vorherrschen. Auch die übrigen Liquorbefunde wie der Abfall der freien Glucose und der Anstieg der proteingebundenen Kohlenhydrate (SCHÖNENBERG 740), das Spinnwebgerinnsel (PETTE 610, W. SCHEID 703) und die "lymphoiden" Zellformen (SAYK 677, 678) sind für eine frühe Verdachtsdiagnose wichtig, aber einzeln nicht beweisend. Die Rechtskurve in den Kolloidreaktionen (DEMME 174, H. H. MEYER 542) können für die Diagnose auch nicht sehr wertvoll sein, da sie auch bei anderen Meningitisformen auftreten und andererseits (PETTE 610) auch Linkskurven für charakteristisch angesehen werden. In der Differentialdiagnose gegen die klinisch ähnlich verlaufenden mit lymphocytärer Pleocytose und gelegentlich Spinnwebgerinnsel im Liquor einhergehenden abakteriellen Meningitiden spricht ein hoher Gesamteiweißgehalt eher für eine tuberkulöse Meningitis (FANTUZZI 231 u. Mitarb., SCHÖNENBERG 740, W. SCHEID 703). Letztlich kommt bei dieser Meningitisform dem Nachweis der Erreger die entscheidende diagnostische Bedeutung zu; zur Anreicherung und zum Nachweis der Tuberkelbakterien im Liquor sind in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten elektrophoretische Methoden angegeben worden (HRAZDIRA 376, 377, ZAPP 883). Da Tuberkelbakterien nachzuweisen trotz des ständigen Anwachsens der Methoden sehr schwierig ist, und da andererseits in Anbetracht unserer heutigen therapeutischen Möglichkeiten eine Frühdiagnose der Meningitis tuberculosa entscheidende Bedeutung besitzt, erwartet der Kliniker zu recht von jeder neuen Methode Anhaltspunkte für die Differentialdiagnostik.

Über die Liquorelektrophorese der tuberkulösen Meningitis sind zuerst nur einzelne Befunde mitgeteilt worden. ESSER 228 u. Mitarb. stellten im Liquor einer tuberkulösen Meningitis eine starke Gamma-Globulinvermehrung fest, WALLENIUS 842 fand bei chronischen tuberkulösen Entzündungen der Meningen ebenfalls Gamma-Globulinvermehrungen. LABHART 458 u. Mitarb. haben diese hohen Gamma-Globulinwerte nicht bestätigen können. Einen Durchbruch der Serumproteine vermutete MIES 545, der bei einer Patientin mit Meningitis tuberculosa ein Liquorpherogramm mit deutlich sichtbaren Alpha₁- und Alpha₂-Globulinen, einer nur eben angedeuteten Vor-Fraktion und einer nicht nachgewiesenen Tau-Fraktion gesehen hatte. SCHALTENBRAND 685 berichtet hingegen von einer starken Gamma-Globulinerhöhung im Liquor bei tuberkulöser Meningitis, die desto weniger ausgeprägt ist, je ernster die Erkrankung ist. Enttäuscht von der Liquorelektrophorese waren WESSELMANN 858 und EWERBECK, die von der pathologischen Serumelektrophorese ausgingen, diese aber wegen der selektiven Funktion des Plexus choroideus im Liquorpherogramm nicht widergespiegelt fanden.

Diesen sich teilweise widersprechenden Befunden kam nur geringe Bedeutung zu, grössere Beachtung fanden die Untersuchungen von ROSSI 653 und SCHNEIDER und von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb., da sie über ein grösseres Material verfügten und diagnostische Hinweise geben konnten. Von OLDERSHAUSEN 572, ALY und GRIES berichten über die Papierelektrophorese bei 75 Liquores von Patienten mit tuberkulöser Meningitis. Zum grössten Teil haben die Autoren die Liquorpherogramme mit der Serumelektrophorese verglichen können. Sie haben bei 18 Patienten mehrmals im Verlauf der Erkrankung den Liquor untersucht. Gerade im Verlauf der tuberkulösen Meningitis liessen sich für die verschiedenen Stadien charakteristische Veränderungen des Liquor- und Serumeiweissbildes aufweisen. Im akuten unbehandelten Stadium der tuberkulösen Meningitis finden sich im Serum eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Alpha₂- und Gamma-Globuline, im Liquor hingegen ist die Tau-Fraktion nicht mehr darstellbar, die Beta-Globulinfraktion stark und die V-Fraktion extrem erniedrigt, die Albumine und die Gamma-Globuline des Liquors sind dafür erhöht. Im späteren akuten Stadium, nach Beginn der tuberkulostatischen Behandlung, lassen sich im Liquorpherogramm ein mässiger Anstieg der V-Fraktion, eine Normalisierung der Albumine und ein eindeutiger Anstieg der Gamma-Globulinfraktion nachweisen, während im Serum keine weiteren Veränderungen beobachtet werden können. Im subakuten Stadium lässt sich lediglich ein mässiger erneuter Anstieg der Albumine und Abfall der Alpha₂-Globuline im Liquorpherogramm feststellen. Im weiteren chronischen Verlauf, aber auch bei Abklingen der klinischen Erscheinungen lässt sich im Liquor eine weitere Zunahme der V-Fraktion und Tau-Fraktion und eine Abnahme der Gamma-Globuline beobachten, ohne dass das Serumpherogramm sich noch wesentlich ändert. Auch bei klinisch weitgehend ausgeheilten Fällen sind

noch lange Zeit im Liquor elektrophoretisch eine Erhöhung der Albumine und der Tau-Fraktion bei weiterhin niedrigen Beta-Globulinen festzustellen. Am ehesten lassen sich diese Pherogrammveränderungen mit dem klinischen Bild korrelieren, eine eindeutige Beziehung zwischen den Liquorpherogrammveränderungen und den klassischen Liquorbefunden liess sich nicht aufzeigen. Der besondere Wert der Liquorelektrophorese wird in der Verlaufsbeobachtung der Meningitis tuberculosa gesehen.

Die Untersuchungen von ROSSI 653 und SCHNEIDER hingegen erheben ausserdem den Anspruch, eine diagnostische Hilfe für die ätiologische Klärung der lymphocytären Hirnhautentzündungen sein zu können. ROSSI 653 und SCHNEIDER fanden bei unbehandelten tuberkulösen Meningitiden im Liquorpherogramm wie von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. eine Vermehrung der Gamma-Globuline und eine Verminderung der Beta-Globuline, dagegen aber auch eine Verminderung der Albumine, während die Alpha-Globuline ein inkonstantes Verhalten zeigten. Eine Patientin mit nur leichten klinischen Erscheinungen bot die geringste Erniedrigung der Beta-Globuline auf einen nur knapp unterhalb der Norm liegenden Wert. Bei 10 unspezifischen lymphocytären Meningitiden trat nie gleichzeitig eine Verminderung der Albumine und der Beta-Globuline auf; in den 3 Liquores mit erniedrigten Beta-Globulinwerten war das Albumin normal oder erhöht. Ausserdem konnten die nichttuberkulösen Meningitiden durch die geringere Gesamteiweissvermehrung und die häufige fehlende pathologische Goldsol- oder Mastixreaktion von der Meningitis tuberculosa unterschieden werden. Mit Hilfe der Liquorelektrophorese, der Gesamteiweissbestimmung und den Kolloidreaktionen kann entschieden werden, ob bei einer lymphocytären Meningitis im weiteren Sinne eine für die tuberkulöse Meningitis charakteristische Konstellation vorliegt: stark vermehrtes Gesamteiweiss, pathologische Kolloidkurven und gleichzeitige Verminderung des relativen Albumin- und Beta-Globulingehaltes. Dieses Liquoreiweissbild der frischen Meningitis tuberculosa soll auch unter tuberkulostatischer Behandlung längere Zeit bestehen bleiben. Sein verzögertes Verschwinden oder gelegentliches Wiederauftreten kann darauf hindeuten, dass der tuberkulöse Prozess noch nicht zur Ruhe gekommen ist. Da in den Untersuchungen von ROSSI 653 und SCHNEIDER über das Verhalten der Vorfraktion und der Tau-Fraktion keine Aussagen gemacht werden konnten, da die Autoren die Vorfraktion garnicht im normalen Liquorpherogramm darstellen konnten und die Tau-Fraktion zu den Beta-Globulinen gerechnet hatten, haben ihre Mitteilungen nur einen vorläufigen Charakter.

In späteren Arbeiten über die Pherogrammveränderungen bei der Meningitis tuberculosa wird dem Mischpherogramm eine grosse Bedeutung beigemessen. SCHÖNENBERG 738, 734 berichtet von einer Abnahme der Albumine und einer Zunahme der Alpha₂- und Gamma-Globuline bei seinen papierelektrophoretischen Untersuchungen des Liquors bei Meningitis tuberculosa. Er spricht diesen Veränderungen aber keine diagnostische Bedeutung zu, seiner Meinung

zufolge besteht das von von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. aufgestellte Liquorsyndrom nicht zu Recht. Die Liquorpherogrammveränderungen überschneiden sich vielfach mit denjenigen anderer Meningitiden.

BAUER 40 sah im Liquorpherogramm der Meningitis tuberculosa sowohl Alpha-Typen, Gamma-Typen als auch Kombinationsformen von Gamma-Typ und Mischpherogramm; allgemein fand er nicht so hohe Gamma-Globulinvermehrungen wie ESSER 228 u. Mitarb. Er stellt fest, dass sich seine Ergebnisse gut mit der von von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. gefundenen Verminderung der V- und Tau-Fraktion decken; ausser in dem Auftreten eines Mischpherogramms stimmen beide in der Beobachtung vermehrter Alpha- und Gamma-Globuline überein. Auch KNAPP 431, 433 beschreibt die tuberkulöse Meningitis als Beispiel eines serumähnlichen Liquorpherogramms mit proliferativen Tendenzen, die sich in einer Gamma-Globulinerhöhung ausdrücken. DELANK 166 fand ebenfalls eine Beta-Globulinverminderung bei gleichzeitiger Gamma-Globulinvermehrung, worin er eine Bestätigung der Ergebnisse von ROSSI 653 und SCHNEIDER sieht. Über Längsschnittbeobachtungen an Liquorpherogrammen bei tuberkulösen Hirnhautentzündungen berichten MATIAR 527 und C. SCHMIDT. Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich im Liquor eine Serumkonstellation mit Gamma-Globulinvermehrung, die Vorfraktion erscheint erst 41 Tage später wieder, die Tau-Fraktion nach 5 Monaten. Die während des Verlaufs beobachteten Schwankungen des Gesamteiweisswertes seien durch die Zu- oder Abnahme der Albumine bedingt. Im Laufe der Besserung käme es zu einem relativen Anstieg der Albumine durch die Abnahme der Globuline. Die Gamma-Globuline sind in dem beschriebenen Fall erst nach 9 Monaten auf normale Werte abgesunken. Unter ihren 50 Meningitiden sahen die Autoren 5 exsudative tuberkulöse Meningitiden mit Mischpherogrammen wegen Überwiegen der Schrankenstörung, 3 chronische tuberkulöse Meningitiden mit Überwiegen der chronischen proliferativen Prozesse (Gamma-Globulinvermehrung) und 6 in dieser Reihe "dynamischer Konstellationen" in der Mitte stehende Tuberkulosen der Meningen.

Keine Übereinstimmung der Pherogramme her von 9 Liquores mit den von der Serumelektrophorese her bekannten Veränderungen und auch keine Übereinstimmung der Liquorpherogramme mit den Liquorzellbefunden konnte CUTRO-NEO 157 feststellen. VYMAZAL 831, VYMAZAL 834 u. Mitarb. hingegen beobachteten sowohl im Liquor als auch im Serum bei 4 tuberkulösen Meningitiden eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Gamma-Globuline, im Liquorpherogramm fand sich dabei ein geringerer Wert für die Alpha₂- als für die Alpha₁-Fraktion. R. M. SCHMIDT 723, 731 u. Mitarb. sahen mit ihren elektrophoretischen Untersuchungen die Angaben von ROSSI 653 u. Mitarb. und von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. bestätigt, dass bei der Meningitis tuberculosa die Gamma-Globuline erhöht und die Albumine vermindert sind; ausserdem liegt mit einer Vor- und Tau-Fraktionerniedrigung ein Misch-

Typ vor. Im Längsschnitt zeigt sich bei klinischer Besserung ein Wiederansteigen der Vor- und Tau-Fraktion.

Nach den Ergebnissen von FEUDEL 237 und KNAPP sind bei akuten bakteriellen Meningitiden kaum Mischpherogramme mit einer wesentlichen Gamma-Globulinerhöhung oder reine Gamma-Typen zu erwarten, eher schon bei der Meningitis tuberculosa. Bei dieser fand sich eine Kombination von Gamma-Globulinvermehrungen mit Mischtyp als Ausdruck eines länger dauernden entzündlichen Prozesses der Meningen und einer gleichzeitigen Permeabilitätsstörung. Am häufigsten ist aber bei der tuberkulösen Meningitis die Kombination des Mischpherogramms mit einem Alpha-Typ (4 von 5 Liquores). Am meisten wurde auch von MACHETANZ 509 und HABECK das Mischpherogramm mit ein-drucksvollem Abfall der Beta- und Tau-Fraktion gesehen. Bei beginnender und bei abklingender Meningitis tuberculosa fand sich ausserdem eine gering- bis mittelgradige Gamma-Globulinerhöhung, bei subakutem bis chronischem Verlauf sogar eine mittel- bis hochgradige Gamma-Globulinvermehrung. Auch SAYK 678 stimmt dem diagnostischen Wert der Ergebnisse von ROSSI 653 u. Mitarb., von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. zu und lässt sie neben den cytologischen Kriterien für differentialdiagnostisch verwendbar, aber nur mit der Einschränkung, dass die bakteriologische und kulturelle Diagnose immer angestrebt werden muss.

Unter den von LATERRÉ 477 u. Mitarb. beschriebenen 8 Liquores zeigt die Hälfte einen Gamma-Globulintyp, die andere Hälfte einen Alpha-Globulintyp bei einem Transsudat-Liquor. Bei tuberkulösen Meningitiden mit tödlichem Ausgang sahen VAZQUEZ 835 u. Mitarb. neben einem Abfall der Albumine und einem Anstieg der Alpha-Globuline einen sehr verzögerten Anstieg der Gamma-Globuline. Dieser Befund soll allgemein für einen hochakuten Prozess und eine darniederliegende Abwehrlage sprechen. Nach HANZAL 339 und VYMAZAL zeigt das Liquorpherogramm bei 21 tuberkulösen Meningitiden in der akuten Phase einen Serumtyp mit Gamma-Globulinvermehrung und oft mit einer "Umkehr" der Alpha-Globuline, wobei die Alpha₁-Globuline die Alpha₂-Globuline mengenmässig überragen. Bei der gleichzeitigen Serumelektrophorese sind die Albumine vermindert, die Alpha- und Gamma-Globuline erhöht. Nach intraspinaler Behandlung mit Hydrocortison bessert sich das pathologische Liquorpherogramm nach GRASSI 308 u. Mitarb. rasch. Auch MENOZZI 537 u. Mitarb., der am häufigsten in pathologischen Liquorpherogrammen Gamma-Globulinvermehrungen fand, sah nach Wiederherstellung der Gesundheit die Gamma-Globulinerhöhung verschwinden.

Bei der Verfolgung der Liquorpherogrammveränderungen im Verlauf einiger tuberkulöser Meningitiden sah A. HOFMAN 370 im akuten Stadium eine Verminderung der Albumine und einen Anstieg der Alpha- und Beta-Globuline, erst allmählich stiegen dann auch die Gamma-Globuline an. Er bringt das Kommen und Gehen der Gamma-Globulinvermehrung mit der Antikörperproduktion

in Verbindung; dementsprechend teilt er in hyperergische und anergische Verlaufsformen ein, bei der anergischen Verlaufsform wird eine stärkere Gamma-Globulinvermehrung auch nach längerer Zeit vermisst, LAFON 464 u. Mitarb. berichten ebenfalls von einer tuberkulösen Meningitis mit ausgeprägter Gamma-Globulinvermehrung.

An diesen Gamma-Globulinerhöhungen hat nach den Untersuchungen von FRICK 272 u. Mitarb. eine liquoreigene Gamma-Globulinbildung einen wesentlichen Anteil. Sie haben für eine tuberkulöse Meningitis mit lumbalem Stoppsyndrom im cisternalen Liquor mit radioaktiver Markierung liquoreigene Gamma-Globulinkomponenten nachweisen können, während sich im lumbalen Liquor unterhalb des Stops lediglich durch die Permeabilitätsstörung angereicherte aus dem Serum stammende Gamma-Globuline fanden.

Wie wir gesehen haben sind die Meinungen über die diagnostische Wertigkeit der Liqueurelektrophorese bei der meningitis tuberculosa geteilt. Nach N. - L. WRIGHT 569 ist ein weiterer Abfall der Liquorzuckerwerte entscheidender für die schlechte Prognose einer tuberkulösen Meningitis als eine starke oder fehlende Gamma-Globulinvermehrung. Einige Autoren nehmen noch die Veränderung der Glykoproteine zu den Pherogrammveränderungen hinzu um eine grössere Aussagekraft zu erreichen. MARIONI 524 u. Mitarb. beobachteten in der Initialphase der tuberkulösen Meningitis einen Anstieg der Mucoproteine im Serum, nicht aber im Liquor, PAPALIA 581, 582 u. Mitarb. hingegen sahen auch einen Anstieg im Liquor. Nach KARCHER 419 zeigen die Alpha₁-Glykoproteine bei der tuberkulösen Meningitis einen Anstieg auf das Doppelte der normalen Werte, die Gamma-Glykoproteide ebenfalls einen geringen Anstieg, die übrigen Fraktionen entsprechend erniedrigte Werte. Das Verhältnis der Glykoproteine ist bei der Meningitis tuberculosa für die Alpha₁- und Alpha₂-Fraktion in einem Ausmass erhöht, wie es für keine andere Krankheit beobachtet werden konnte (FRICK 265). Ausserdem sind von FRICK 265 bei der tuberkulösen Meningitis im Liquor die normalerweise nicht vorkommenden Beta- und Gamma-Lipoproteinbanden häufig angetroffen worden.

Im Immunopherogramm fand URSING 815 eine verstärkte Alpha₂-Makroglobulinlinie, einen Aufstieg des anodischen Teils der 7S-Gamma-Globulinlinie und eine deutlich sichtbare Beta₁-Lipoproteinbande; Fibrinogen konnte er nur bei einem von 3 Patienten darstellen, Gamma₁-Makroglobulin war in keinem Liquor nachzuweisen.

Chronisch abakterielle Meningitiden unbekannter Ätiologie

Von den chronischen Verlaufsformen ungenügend behandelter tuberkulöser und eitriger Meningitiden lassen sich die von vornherein chronischen Meningitisformen abgrenzen. Neben primär chronisch verlaufenden Meningitiden mit bekannter Ätiologie bei der Tuberkulose zum Beispiel, der Actinomykose, Bru-

cellose, Leptospirose, Toxoplasmose, Pilzerkrankung, aber auch der Neurolues und einiger Virusmeningitiden (Choriomeningitis) sind wiederholt subakute und chronisch abakterielle Meningitiden ungeklärter Ätiologie beschrieben worden. Manchmal lassen sich Übergangsfälle zur Polyneuritis und pathogenetische Beziehungen zu Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises aufzeigen (BANN-WARTH 27, 29, 30, PETTE 610 u. Mitarb., SCHEIFFARTH 707). Von dieser chronischen hyperergischen Meningitis oder (wie BANNWARTH 27 sie zuerst nannte) der chronischen lymphocytären Meningitis und der chronisch-allergischen Meningitis von SCHÖNENBERG 740 unterscheidet sich die chronisch-aseptische Meningitis von SCHALTENBRAND 684, 685 durch eine Vorgeschichte, die frei von Hinweisen auf das Vorliegen eines rheumatisch-allergischen Geschehens ist.

Klinisch zeichnet sich die chronische Meningitis durch einen unmerklichen Beginn, einen schleichenden Verlauf ohne Remissionen und durch eine Tendenz zur Ausheilung oder wenigstens zum klinischen Stillstand nach vielen Jahren aus (SCHALTENBRAND 684, 685, PETTE 610, FRICK 269 und J.-E. MEYER). Die typischen Zeichen einer akuten Meningitis wie Nackensteifigkeit, Kernigsches Zeichen, Erbrechen usw. werden in der Regel vermisst. Pathologisch anatomisch findet sich eine ausgedehnte lymphocytäre und plasmacelluläre Infiltration und endarteriitische Veränderungen und teilweise Obliteration der Gefässe des Subarachnoidalraumes und der grossen basalen Hirnarterien (SCHALTENBRAND 684, FRICK 269 und J.-E. MEYER). Infolge der endarteriitischen Zirkulationsstörung kommt es klinisch zu einem Ausfall von Seiten der Hirnnerven, des Kleinhirns und des Rückenmarks.

Im Liquor sehen wir nach einer anfänglichen geringen leukocytären, bald eine mittelgradige lymphocytäre Pleocytose und eine stärkere Eiweissvermehrung, die zu Spinnwebgerinnseln oder sogar einer Spontangerinnung des Liquors führen kann. Die Mastixkurven zeigen eine tiefe Linkszacke und können sich dem Bilde der Serumkurve annähern (PETTE 610, SCHALTENBRAND 684, 685, FRICK 269 und J.-E. MEYER). In der oft schwierigen Abgrenzung gegen die multiple Sklerose sprechen eine höhere Pleocytose, die sich über Jahre hinziehen kann, und eine stärkere Eiweissvermehrung für eine chronisch-aseptische Meningitis (BODECHTEL 82, FRICK 269 und J.-E. MEYER).

Bei der gleichzeitigen Elektrophorese des Serums und des Liquors fand STEGER 784 fast identische Pherogramme; ausser mit der entsprechenden Serumkurve hatte das Liquorpherogramm bei der chronisch-aseptischen Meningitis noch eine grosse Ähnlichkeit mit dem Liquorpherogramm bei einer Polyneuritis GUILLAIN-BARRE. Bei mehrfachen Liquorkontrollen an 22 chronisch-aseptischen Meningitiden fiel A. HOFMANN 370 die Ähnlichkeit des Pherogramms mit demjenigen einer nicht voll ausgeheilten Leptospirose-Meningitis auf. Eine erhebliche Pleozytose, Gesamteiweissvermehrung und tiefer Ausfall der Mastixkurve sind von einer starken Gamma-Globulinvermehrung begleitet. In akuten Schüben scheinen die Alpha₁- und Alpha₂-Globuline erhöht zu sein. Die Vor-

fraktion ist nur zu Anfang der Erkrankung manchmal nicht darzustellen. Neben den schon erwähnten allgemeinen Liquorbefunden sahen FRICK 269 und J.-E. MEYER bei 5 Patienten mit chronischen Meningitiden unbekannter Ätiologie eine isolierte Gamma-Globulinvermehrung auf das 2-4fache der Norm. Bei 15 Untersuchungen fanden sie dreimal eine Vermehrung der Alpha₁- und 5mal eine Vermehrung der Alpha₂-Glykoproteine, 9mal konnten sie eine Beta-Lipidbande und eine "Fettschleppe" darstellen. Auf Grund des Auftretens dieser proteingebundenen Lipide im Liquor nehmen sie auch für die chronischen Meningitiden eine grobe Schrankenstörung an. Andererseits lässt die isolierte Vermehrung der Gamma-Globuline auf einen chronisch-entzündlichen Prozess schliessen. Mit j¹³¹-markiertem Gamma-Globulin konnte nachgewiesen werden, dass die vermehrten Gamma-Globuline im Liquorraum selber entstanden sind. Sämtliche Liquorveränderungen können sich im Verlaufe der Erkrankung noch nach Jahren zurückbilden.

Die Leptospirenmeningitis

Aus der Gruppe der akuten abakteriellen Meningitiden lässt sich mit der Verbesserung unserer bakteriologischen und serologischen Diagnostik die Meningitis bei Infektion mit Leptospiren abtrennen. Bei dieser Zoonose handelt es sich um eine Allgemeininfektion des Gesamtorganismus (PETTE 610 u. Mitarb., BODECHTEL 82, W. SCHEID 703), die sich durch eine charakteristische Temperaturkurve, eine beschleunigte Blutkörperchensenkung, konjunktivale und ciliare Injektion, Wadenschmerzen und Zeichen der Nieren- und Leberbeteiligung auszeichnet.

Nach W. SCHEID 699 gehört zu den regelmässigen Erscheinungen einer Leptospirose auch die Beteiligung der Meningen, die sich in Nackensteifigkeit und Kopfschmerzen äussert. Die Meningitis bei einer Leptospiroseerkrankung stellt weder eine Komplikation noch eine Sonderform dar, sie tritt lediglich in den Vordergrund, wenn die anderen Organe nicht so schwer affiziert sind. Die Leptospirenmeningitis entwickelt sich erst in der zweiten Krankheitsphase, frühestens in der zweiten Woche können Liquorveränderungen gefunden werden. In der ersten Krankheitswoche lassen sich manchmal Leptospiren aus dem Liquor züchten (leichter als aus dem Blut), nach 8-10 Tagen geben die Komplementbindungskurven und die Agglutinationsreaktion positive Befunde (W. SCHEID 703). Der Liquor zeigt zu diesem Zeitpunkt eine starke Zellvermehrung zunächst der Leukocyten, später fast ausschliesslich der Lymphocyten (PETTE 610 u. Mitarb.) oder retikulärer Zellelemente (SCHÖNENBERG 740). Der Gesamteiweissgehalt ist oft nur gering erhöht (W. SCHEID 703, PETTE 610 u. Mitarb.), die Kolloidreaktionen zeigen eine Linkszacke. Auffallend ist, dass häufig ein Missverhältnis besteht zwischen der Schwere der neurologischen Symptomatik und den Liquorbefunden.

Im Liquorpherogramm werden meist erhöhte Gamma-Globulinwerte gefunden (SCHALTENBRAND 685, ROSSI 653 u. Mitarb.). Diese Gamma-Globulinvermehrung scheint lange bestehen zu bleiben, wenn die von den Leptospiren hervorgerufene Entzündung noch nicht voll ausgeheilt ist, sondern weiterschwelt (A. HOFMANN 370). Auch bei der Leptospirenmeningitis werden zunächst erhöhte Alpha₁- und Alpha₂-Globulinwerte im Liquorpherogramm beobachtet, während die Gamma-Globuline nur geringfügig über den Normalwerten liegen. Erst in einer zweiten Phase steigen die Gamma-Globuline stark an. Die vorher erhöhten Zellzahlen und Gesamteiweisswerte können zu dieser Zeit schon wieder auf normale Werte absinken. Bei rezidivierendem Verlauf können immer wieder leukocytaire Pleocytosen festgestellt werden, während in einem chronischen Stadium geringe Vermehrungen der retikulolären Zellelemente und konstant hohe Gamma-Globulinwerte gefunden werden (SCHÖNENBERG 740, A. HOFMANN 370). Von ausschlaggebender Bedeutung für die Diagnose der Leptospirose ist aber nur der Titeranstieg der serologischen Reaktionen.

Der Hirnabszess

Pathogenetisch ist der Hirnabszess die Folge einer umschriebenen eitrigen Entzündung; jeder Eitererreger kann traumatisch, fortgeleitet oder hämatogen-metastatisch eine Phlegmone des Hirngewebes erzeugen, die abszedierend einschmilzt. In der Wand des Abszesses bilden Kapillarproliferationen und Granulationsgewebe eine Abszessmembran und schliesslich eine Abszesskapsel (PETTE 607, NOETZEL 565).

Klinisch stehen Kopfschmerzen und objektive Hirndruckzeichen im Vordergrund, Lokalsymptome entwickeln sich oft rascher als bei Hirntumoren, eine Stauungspapille wird hingegen seltener gefunden (BODECHTEL 82). Bei Abszessen in "stummen" Hirnregionen oder sehr kleinen Abszessen werden Lokalsymptome häufig vermisst, auch können alle allgemeinen und humoralen Symptome einer Entzündung fehlen.

Auch im Liquor lassen sich nicht regelmässig die Befunde aufzeigen, die nach DEMME 174 "eine Kombination von den für raumbeschränkende Prozesse mit den für akute Entzündungen charakteristischen Veränderungen" darstellen. Bei 5 von 44 Liquores fand W. SCHEID 703 einen normalen Liquor. Der Liquorbefund hängt weitgehend von der Nähe des Abszesses zu den Subarachnoidalräumen oder den Ventrikeln ab (H. PETTE 610 u. Mitarb.). Je näher die liquorführenden Räume sind, desto stärker sind die Liquorveränderungen ausgeprägt. Die auch beim gleichen Patienten in ihrer Ausprägung sehr inkonstante Pleocytose und der erhöhte Gesamteiweissgehalt werden allgemein auf eine "sympathische" Meningitis zurückgeführt (DEMME 174, H. PETTE 610 u. Mitarb.). Die Kolloidreaktionen zeigen meist eine Linkskurve. An der Zellvermehrung sind besonders die Leukozyten beteiligt. Mit der Abkapselung des Abs-

zesses geht die Zellvermehrung zurück (H.-J. WEISE 850), oder die granulocytäre Pleocytose geht in eine histio-mononukleäre über (SAYK 678). Vermehrtes Auftreten von Leukocyten im Verlauf eines Hirnabszesses spricht nach H.-H. MEYER 542 für einen drohenden Durchbruch. Oft ist der Liquordruck erhöht. Bei weit von den Liquorräumen entfernten Abszessen kann dies der einzige pathologische Befund sein, nur im Liquorpherogramm findet sich in diesen Fällen eine Vermehrung der Alpha-, Beta- und Gamma-Globuline (SAYK 678).

BAUER 40 fand im Liquorpherogramm bei Hirnabszessen den Gamma-Typ oder die Kombinationsform des Gamma-Typs mit dem Mischpherogramm. Auch andere Untersucher beobachteten eine hochgradige Gamma-Globulinvermehrung (MACHETANZ 509 und HABECK, CICHON 132). A. HOFMANN 370 sah in der Frühphase Alpha-Globulinvermehrungen, im weiteren Verlauf erst erhöhte Gamma-Globulinwerte. FEUDEL 237 und KNAPP fanden bei leicht erhöhter Zellzahl, normalem Gesamteiweiss und normaler Mastixkurve ein Mischpherogramm oder die Kombination des Mischpherogramms mit einer Beta-Globulinvermehrung. R. M. SCHMIDT 722-724 sah bei Hirnabszessen oft nur geringe Pherogrammveränderungen, ausgeprägtere erst bei einer Kommunikation des Abszesses mit den Liquorräumen. In diesem Falle waren Mischpherogramme oder Übergangsformen zum Mischtyp am häufigsten. Abgekapselte Abszesse wiesen meist maskierte Liquorbefunde mit Beta-Globulinvermehrung oder auch Mischpherogramme auf.

HABECK 328 fand hingegen meist einen kolloidfallenden Gamma-Globulintyp. Auch HANZAL 339 und VYMAZAL berichten von 3 Hirnabszessen, von denen zwei eine meningeale Beteiligung aufwiesen; die deutliche Gamma-Globulinvermehrung, die sie dabei fanden, war höher als bei alleiniger eitriger Meningitis ohne Hirnabszess.

Fortschreitende eitrige Enzephalitis

Die fortschreitende eitrige Enzephalitis unterscheidet sich vom Hirnabszess vor allem durch die fehlende Membran, auch klinisch machen multiple Hirnabszesse und eine fortschreitende Enzephalitis mit Hirnschwellung eine fast gleiche Symptomatik (BODECHTEL 82). Ähnlich verhält es sich auch mit metastatischen Herdenzephalitiden; Absiedelungen von Bakterienembolien führen zu Gefässinfiltraten im Gehirn, aus denen sich nur mikroskopisch oder auch makroskopisch sichtbare Leukocytenabszesse bilden (NOETZEL 565).

Der Liquorbefund ist auch hier von der topographischen Beziehung zum Liquorsystem abhängig; er ist durch eine leukocytäre Pleocytose und eine stärkere Gesamteiweissvermehrung ausgezeichnet (DEMME 174). Klinisch treten meist meningeale Reizerscheinungen auf und auch der Liquorbefund bei der akuten eitrigen Enzephalitis zeigt einen erhöhten Gesamteiweiss- und Zellgehalt bei normalen Liquorzuckerwerten wie bei der eitrigen Meningitis (H. H.

MEYER 542). Aber allein nach dem Liquorbefund lässt sich die eitrige Enzephalitis nicht sicher einordnen (SAYK 678). Daran hat auch die Einführung der Liquorelektrophorese nichts Wesentliches geändert.

Bei eitrigen Enzephalitiden werden im allgemeinen die gleichen Pherogramme wie bei einem Hirnabszess gefunden. R.M.SCHMIDT 731 u. Mitarb. haben eine Verminderung der Albumine und einen Anstieg der Globuline, insbesondere der Gamma-Globuline, aber auch der Beta- und Tau-Fraktion beschrieben; sie haben aber auch normale Liquorpherogramme und Kurven mit vorwiegender Vermehrung der Alpha₁- und Alpha₂-Globuline gesehen (R.M.SCHMIDT 723). Bei 17 Liquores fand A.HOFMANN 370 eine mässige Zell- und Eiweissvermehrung mit Alpha- und geringen Gamma-Globulinerhöhungen im Liquorpherogramm; eine Beta-Globulinvermehrung fand sich nur bei 3 Patienten.

Im Agarpherogramm trat neben einer Albuminverminderung die Beta-Tau-Globulingruppe deutlich hervor, ausserdem zeichneten sich 3 Alpha-Globulin- und 5 Gamma-Globulinbanden scharf ab (R.M.SCHMIDT 727).

Parasitosen, Toxoplasmosen, Trypanosomiasis und Mykosen mit Befall des Zentralnervensystems

Parasitosen und Mykosen sind heute nur selten Ursache für Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute, dennoch ist bei Meningoencephalitiden ungeklärter Ätiologie auch an diese Möglichkeit zu denken.

Als wichtigstes diagnostisches Merkmal der Hirnzystizerkose wird von zahlreichen Autoren (ROEDER 647 und REHM, DEMME 174, W.SCHEID 703 u.a.) die Liquoreosinophilie bezeichnet. Nach SCHALTENBRAND 285 ist die Eosinophilie des Blutes und des Liquorsedimentes nicht in jedem Fall nachweisbar und auch die Komplementbindungsreaktionen gegen Zysticerkenantigen ist nicht verlässlich. Andererseits können auch bei anderen Parasiten wie der in Mitteleuropa häufigeren Ascaridiasis akute Meningitiden mit hochgradiger Liquor- und Bluteosinophilie beobachtet werden (ESSELLER 218 und FORSTER). Von WOLFF 867 ist aber ausserdem eine Meningitis mit einer eosinophilen nukleären Pleozytose des Liquors beschrieben worden, die -da eine Parasiteninfektion, insbesondere eine Zystizerkose, ausgeschlossen wurde- als allergische Meningitis auf eine chemische Substanz aus dem Kraftfahrzeughandwerk gedeutet wurde.

Die wichtigste Erkrankung des Zentralnervensystems mit Eosinophilie des Liquors bleibt aber die in Mittel- und Südamerika noch recht verbreitete Zystizerkose. Als morphologische Befunde werden einzelne oder multiple Zysten im Parenchym oder an den Ventrikelwänden oder eine basale Meningitis beschrieben (W.SCHEID 703). Klinisch ergibt sich daraus eine von cerebralen Anfällen bis zu Hirndruckzeichen reichende von der Lokalisation abhängige mehr oder weniger schwere Symptomatik (BODECHTEL 82). Im Liquor zeigt sich bei normalem oder gering vermehrtem Gesamteiweissgehalt eine leichte oder mässige Pleocy-

tose, an der neben den oft vorherrschenden eosinophilen Granulozyten lymphozytäre und monozytäre Zellen, Makrophagen und ependymähnliche, retikuläre und fibrozytäre Elemente beteiligt sind (SAYK 678). In den Kolloidreaktionen kommt es häufig nicht zu ausgesprochenen Fällungskurven, obwohl das Liquorpherogramm eine geringe Gamma-Globulinvermehrung aufweist (SAYK 678). Die relativen Gamma-Globulinerhöhungen bei Erniedrigung der anderen Globulinfractionen wurden auch von LOBKOVÁ 490 festgestellt. Während SPINA-FRANCA 777, 779 bei der Hirnzystizerkose mit der Liquorelektrophorese eine Vermehrung der Gamma-Globuline, eine Verminderung der Beta-Globuline und in einigen Fällen eine Umkehr der relativ vermehrten Alpha₁- und relativ verminderten Alpha₂-Globuline fand beobachtete R. M. SCHMIDT 722 4 Beta-Globulintypen und ein normales Liquorpherogramm (KNITTEL 438 u. Mitarb.). R. M. SCHMIDT 722 wollte die Beta-Globulinvermehrung durch einen vermehrten Hirnabbau erklären, fand aber in den Pneumenzephalogrammen seiner Patienten nicht genügend Anhaltspunkte für einen deutlichen Hirnabbau. SPINA-FRANCA 777 deutet die vermehrten Gamma-Globuline als örtlich entstandene spezifische Antikörper, die übrigen Pherogrammveränderungen als Ausdruck einer gestörten Blut-Liquorschanke. Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse mit der elektrophoretischen Methode ist vermutlich in der unterschiedlichen Lokalisation der Zystizerkose bei den wenigen in der Literatur beschriebenen Fällen zu suchen.

Die konnatale Toxoplasmose zeichnet sich im morphologischen Bild durch eine nekrotisierende Enzephalitis mit miliaren Granulomen und Pseudocysten aus (NOETZEL 665, WILKE 866, W. SCHEID 703). Das klinische Bild ist sehr unterschiedlich und die Diagnose nicht immer durch das gleichzeitige Vorkommen von Hydrocephalus, intracerebralen Verkalkungen und einer Chorioretinitis oder anderen Augenveränderungen leicht gemacht. Die erhebliche Gesamteiweissvermehrung mit Xanthochromie bei nur gering erhöhter Zellzahl besteht nur bei noch aktiven Prozessen; ist die Meningo-Enzephalomyelitis bei der Geburt schon abgelaufen, so kann der Liquor völlig normale Verhältnisse bieten (SCHÖNENBERG 740, W. SCHEID 703). R. M. SCHMIDT 722 hat in einigen Fällen eine Pleozytose und eine Eiweissvermehrung und in der Mastixkurve einen Linkstyp gesehen, im Liquorpherogramm fand er mehrfach eine Zunahme der Alpha-Globuline, die im Verlauf der Erkrankung zurückging. Er betont aber, kein für die Toxoplasmose spezifisches Liquoreiweissbild gefunden zu haben. Von anderer Seite wird ein erheblicher Anstieg der Albumine beschrieben (HANZAL 339 u. VYMAZAL). Nach SCHALTENBRAND 685 sind nicht der Liquorstatus und der häufig unspezifisch positive Sabin-Feldmann-Test, sondern erst der schwierige Nachweis der Erreger oder der positive Tierversuch für die Sicherung der Diagnose ausreichend.

Bei einer weiteren durch Protozoen verursachten Enzephalomeningitis, der afrikanischen Schlafkrankheit, kommt es bei mässiger Eiweissvermehrung

im Liquor zu einer starken Pleozytose, an der Granulozyten und Lymphozyten gleichermassen beteiligt sind (DEMME 174). Im Liquorpherogramm fällt ein starker Abfall der Albumine und ein deutlicher Anstieg der Gamma-Globuline auf (KARCHER 717 u.Mitarb., JANSSENS 388,389 u.Mitarb., LOWENTHAL 498 u.Mitarb.). Nach agarelektrophoretischen Untersuchungen des Liquors sind die Gamma₂- und Gamma₃-Unterfraktionen massgeblich an der Vermehrung der Gamma-Globuline beteiligt, langsam wandernde Unterfraktionen wie bei der akuten sklerosierenden Leukoencephalitis kommen nicht vor, auch die Gamma-Globulinerhöhung bei der multiplen Sklerose und der Neurolues betrifft andere Unterfraktionen, so dass die Differentialdiagnose der genannten Erkrankungen mit hohen Gamma-Globulinwerten durch die Agarelektrophorese des Liquors erleichtert wird. Ausserdem beschreibt LOWENTHAL 497 einen Anstieg der Tau-Fraktion im Agarpherogramm, er spricht von einem Abfall des Verhältnisses Beta₁- zu Tau-Fraktion. Mit der Papiarelektrophorese konnte er dieses Verhältnis nicht erfassen, sondern nur die bekannte Gamma-Globulinerhöhung. Bei der immunoelektrophoretischen Analyse können bei der Trypanosomiasis als Folge einer erheblichen Schrankenstörung im Liquor die Beta₂- oder Gamma₁-Makroglobuline nachgewiesen werden (COLLOMB 145 u.Mitarb., MATTERN 532,533, HEREMANS 352). Auch im Serum ist die Konzentration der Beta₂-Makroglobuline erhöht, im Liquor erreichen die relativen Konzentrationen aber höhere Werte als im Serum.

Noch uncharakteristischer sind die Liquorbefunde bei der Kryptokokkose, der Moniliasis, der Aspergillose und anderen Mykosen des Zentralnervensystems, zu denen nach strenger mikrobiologischer Einteilung die Aktinomykose nicht gerechnet werden darf, wegen der Ähnlichkeit des klinischen Bildes, von uns aber dennoch hier erwähnt wird. Am häufigsten wird im Liquor eine Pleocytose beobachtet, deren Ausmass und Zusammensetzung aber sehr wechseln kann. Meist überwiegen die Lymphozyten (H.PETTE 610 u.Mitarb., DEMME 174, W. SCHEID 703). Der Eiweissgehalt ist oft zu Anfang der Erkrankung normal, kann aber auch bald wegen mechanischer Liquorzirkulationsstörungen hohe Werte erreichen und in Endstadien zur Xanthochromie und Bildung von Spinnwebgerinnseln führen (H.PETTE 610 u.Mitarb., W. SCHEID 703). Auch hier kann das Liquoreiweissbild nur Hinweise auf Stadium und Ausdehnung des Krankheitsprozesses geben, entscheidend für die Diagnose ist immer der Erregernachweis im Liquor oder im Operationspräparat.

Viruserkrankungen des Zentralnervensystems. Virusmeningitis

Neben den Leptospiren, einigen Parasitosen und Pilzkrankungen und der sogenannten "sympathischen" Meningitis kommt das Syndrom der abakteriellen Meningitis am häufigsten bei Viruserkrankungen vor. PETTE 610 u.Mitarb. gehen sogar davon aus, dass sich grundsätzlich "bei jeder viralen Infektion die

Meningen am Krankheitsvorgang beteiligen können". Vielleicht gilt das auch für das Parenchym des Zentralnervensystems. Andererseits kennen wir aber auch Viren, die nicht die Symptome einer abakteriellen Meningitis hervorrufen, obwohl sie das Zentralnervensystem bevorzugt befallen, zum Beispiel das Virus der Lyssa.

Seitdem WALLGREEN 1923 eine besondere Form akut einsetzender und epidemisch auftretenden Meningitiden beschrieben und 2 Jahre später als "Meningitis aseptica acuta" bezeichnet hat, sind unter den verschiedensten Benennungen ähnliche Syndrome beschrieben worden. Die Erkenntnis, dass es sich dabei nicht um einheitliche Krankheitsbilder, sondern um Syndrome handelt, ist heute Allgemeingut. Für einige abakterielle Meningitiden ist der Virusnachweis im Tierexperiment gelungen (PETTE 608, PETTE 610 u. Mitarb., W. SCHEID 701, 703), für eine Reihe weiterer wird eine Virusätiologie vermutet. Im Gegensatz zu den Virusencephalomyelitiden, bei denen die topische Diagnose bedingt Rückschlüsse auf die Artdiagnose zulässt, zum Beispiel der Poliomyelitis und der Encephalitis epidemica, kann aus dem klinischen Bild einer abakteriellen Meningitis nicht auf die Art des Erregers geschlossen werden (PETTE 608, BODECHTEL 82). Da nur selten im akuten Stadium einer abakteriellen Meningitis der Tod eintritt, sind unsere bisherigen pathologisch-anatomischen Kenntnisse sehr lückenhaft (MOETZEL 565, PETTE 608). Nach den bisherigen Erfahrungen kann aber nicht erwartet werden, dass es für jede Virusmeningitis ein charakteristisches morphologisches Substrat gibt. Die ätiologische Diagnose ist allein durch den Erregernachweis im Tierversuch oder in der Gewebekultur und durch den Antikörpernachweis mit der Komplementbindungsreaktion, dem Neutralisationstest und dem Hämagglutinations-Hemmungstest (HIRST-Test) möglich. Doch bevor der Kliniker die virologischen und serologischen Methoden gezielt anwenden kann, müssen Vorgeschichte, klinisches Bild und Liquorbefunde ihn zur Annahme einer Viruserkrankung veranlassen.

Die Ausprägung der pathologischen Liquorbefunde bei den Viruserkrankungen des Zentralnervensystems hängt weniger von der Art der Erreger als von der Lokalisation des Krankheitsprozesses ab. Dies trifft besonders für Virusencephalitiden und -encephalomyelitiden zu. Abhängig von dem Befall der Meningen und dem richtigen Zeitpunkt der Liquorentnahme kann eine mehr oder weniger hohe Gesamteiweissvermehrung und Pleocytose gefunden werden; der Liquorzucker ist bei einem vorwiegenden Befall des Parenchyms oft erhöht. Auch die Liquorveränderungen bei virusbedingten Meningitiden können in den einzelnen Stadien der Erkrankung recht unterschiedlich sein. Zum Beispiel kann die Pleocytose bei der lymphocytären Choriomeningitis besonders lange andauern (W. SCHEID 701). Der Liquor bei Virusmeningitiden steht selten unter wesentlich erhöhtem Druck (SAYK 678), er weist nur selten durch seinen hohen Zellgehalt eine leichte Trübung auf, meist ist er wasserklar (W. SCHEID 703). Im Frühstadium der Erkrankung findet sich regelmässig eine granulozytäre Pleocy-

tose (DEMME 174, H.H.MEYER 542, PETTE 608). Dies trifft ebenfalls für die "lymphozytäre" Choriomeningitis zu (SCHEID 701, SCHEID 704 u. Mitarb.). Aus diesem Grunde haben SCHÖNENBERG 740 und W.SCHEID 704 u. Mitarb. gegen die Bezeichnung mancher abakterieller Meningitiden als "lymphocytär" Bedenken. Erst in der subakuten Phase der Virusmeningitiden treten fast ausschliesslich Rundzellen (SCHEID 704 u. Mitarb.), Lymphocyten (DEMME 174, H.H.MEYER 542 und viele andere) oder retikuläre Zellen (SCHÖNENBERG 740) auf. SAYK 678 konnte mit Hilfe der Sedimentierkammerzelluntersuchungen bestätigen, dass die Zellen in der subakuten Phase der Virusmeningitis "retikuläre leptomeningeale Zellelement" seien. Die Höhe der Zellzahlen liegt dabei meist deutlich unterhalb derjenigen bei bakteriellen Meningitiden, ausserdem ist der Gipfel der Pleocytose sehr flüchtig (SCHÖNENBERG 740). Der Eiweissgehalt des Liquors kann normal, geringfügig erhöht oder -in seltenen Fällen- auch wesentlich erhöht sein (PETTE 608, SAYK 678). Die Kolloidkurven zeigen unterschiedlich ausgeprägte Rechtszacken. Gernicht so selten kann sich im Liquor ein Spinnwebgerinnsel absetzen (W.SCHEID 701, SCHEID 704 u. Mitarb.).

Die Ergebnisse der Liquorelektrophorese bei akuten Virusmeningitiden sind recht uneinheitlich. Gerade bei den nicht allzu massiven Befunden der abakteriellen Meningitiden wirkt sich die unterschiedlich benutzte Methodik und die geringe Zahl der von einem Autor untersuchten Liquores besonders nachteilig aus. Bei 5 Liquores von 3 Patienten stellten LABHART 458 u. Mitarb. auffallend hohe Gamma-Globulinwerte mit einer ausgesprochenen Linksverschiebung in den Kolloidkurven fest, während SCHÖNENBERG 737 bei akuten abakteriellen Meningitiden meist Beta-Globulinvermehrungen sah. WALLENIUS 842 hat bei Parotitis-Meningitiden vorwiegend Beta- und Gamma-Globulinerhöhungen beschrieben. Ebenfalls hohe Werte für die Beta-Globuline, aber manchmal auch für die Alpha-Globuline fanden CASPANI 126, 127 und STICCA im Liquorpherogramm. Unter 11 "lymphozytären" Meningitiden beobachteten ROSSI 653 und SCHNEIDER 6mal eine Gamma-Globulinvermehrung mit einer Albuminverminderung, 3mal waren die Beta-Globuline vermindert. Anfangs Alpha₂- und im weiteren Verlauf Gamma-Globulinerhöhungen hat LOWENTHAL 497 mit der Papierelektrophorese bei meist ätiologisch ungeklärten Virusencephalomeningitiden festgestellt. Nur geringe Gamma-Globulinerhöhungen, aber Abnahmen der Vorfraktion und Schwinden der Tau-Fraktion hat PETTE 608 bei Virusmeningitiden beschrieben; nach diesen Ergebnissen sind bakterielle und abakterielle Meningitiden nicht zu unterscheiden. Auch SCHALTENBRAND 685 berichtet von serumähnlichen Meningitiden verschiedener Ätiologie mit Gamma-Globulinvermehrung. Ebenfalls aus der Würzburger Klinik teilt A.HOFMANN 370 Elektrophoresebefunde bei einigen Virusmeningitiden mit; ihm fielen niedrige Beta-Globulinwerte, das Fehlen der Vorfraktion und normale Gamma-Globulinwerte auf. Höhere Gamma-Globulinwerte als bei der bakteriellen Menin-

gitis fand hingegen KOCH 439 bei Viruserkrankungen. DELANK 166 bestätigte das häufige Auftreten des Gamma-Typs, MACHETANZ 509 und HABECK beobachteten geringe bis mittelgradige Gamma-Globulinerhöhungen bei der "serösen" Meningitis und weniger häufig einen Tischtyp als bei den bakteriellen und tuberkulösen Meningitiden. Über ein schwach ausgebildetes Mischpherogramm und anschließende mittelgradige Gamma-Globulinerhöhungen bei 21 lymphocytären Meningitiden berichteten MATIAR 527 und C. SCHMIDT. HANZAL 339 und VYMAZAL hingegen halten den Liquortyp des Pherogramms mit Gamma-Globulinvermehrung für charakteristisch für Viruserkrankungen.

FRICK 274 u. Mitarb. erzeugten durch cisternale Injektion beim Kaninchen eine experimentelle Meningitis, bei der er im Liquorpherogramm in der akuten Phase zu einer deutlichen Alpha-Globulinzunahme und in dem Ausheilungsstadium zu einer starken Gamma-Globulinerhöhung bei gleichzeitiger Normalisierung der Alpha-Globulinwerte der anfangs erhöhten Zellzahlen und Gesamteiweisswerte kommt; mit J^{131} -markiertem Gamma-Globulin konnten FRICK 274 u. Mitarb. zeigen, dass die vermehrten Gamma-Globuline intrathekal entstanden sind. In einer klinischen Studie berichtet FRICK 265 von dem vermehrten Durchtritt der Beta- und Gamma-Lipo-Proteine in die Liquorräume bei 11 von 36 Viruserkrankungen, während die Glykoproteine keine Auffälligkeiten zeigten. Uneinheitlichkeit in den Pherogrammtypen fand R. M. SCHMIDT 722, 723; unter 10 Beobachtungen kommen Alpha₂-, Beta-, Tau- und Gamma-Globulinvermehrungen etwa gleich häufig vor. Bei 24 Patienten mit epidemischer aseptischer Virusmeningitis hat H.-J. WEISE 850 59 Liquor- und 57 Serumpherogramme ausgeführt. In der akuten Phase beobachtete er eine wenige Tage anhaltende geringgradige Alpha₂-Globulinvermehrung, erst mehrere Tage später auch eine mässiggradige Gamma-Globulinvermehrung. Die Gamma-Globulinerhöhung bleibt trotz Besserung des klinischen Bildes meist einige Wochen bestehen, während die anfängliche geringe Gamma-Globulinvermehrung im Serumpherogramm schon nicht mehr nachweisbar ist. LATERRÉ 477 u. Mitarb. sahen unter 27 Virusmeningitiden 11 mit einem Alpha-Typ oder einem Transsudationspherogramm und 10 mit einem Gamma-Typ.

Mit der Agarelektrophorese beobachtete LOWENTHAL 497 einen Anstieg der Konzentration der langsam wandernden Alpha-Globuline (Alpha₂-Globuline) und in einigen Fällen eine Zunahme der Gamma₃-Globulin-Fraktion.

Mit der Immunoelektrophoretischen Methode haben DENCKER 187 u. Mitarb. und URSING 816 u. Mitarb. selbst bei normalem Gesamteiweissgehalt (77 % der Beobachtungen) und Papierelektropherogramm pathologische Veränderungen gesehen. URSING 815 fand bei 131 Patienten 67mal eine Verstärkung der Alpha₂-Globulinlinie, 50mal das Beta₁-Makroglobulin (gleich Beta₂-Makroglobulin) und bei 38 Patienten eine verstärkte anodische 7S-Gamma-Präzipitationslinie. Zwei bis drei Wochen nach Beginn der Viruserkrankung war der Gesamteiweissgehalt bei 38 von 77 Patienten erhöht, die Zahl der liquorfremden

Präzipitationslinien korrelierte jetzt mit dem Eiweissgehalt. Noch zwei Monate später fand sich in einigen Fällen ein pathologisches Immunopherogramm, am häufigsten liess sich zu diesem Zeitpunkt das Gamma₁-Globulin darstellen.

Über Liquorelektrophoresebefunde bei virologisch und serologisch wohl definierten Viruserkrankungen gibt es nur vereinzelte Mitteilungen. Eine leichte Gamma-Globulinerhöhung bei Mumpsmeningitis wird von WALLENIUS 842, LENNARTZ 785, BAUER 47 und HANZAL 339 und VYMAZAL angegeben. HANZAL 339 und VYMAZAL sahen ausserdem eine relative Alpha₁-Globulinvermehrung und eine Alpha₂-Globulinverminderung bei zwei Mumpsmeningoencephalitiden. Dieselben Autoren beobachteten bei 15 Zeckenencephalitiden und bei zwei ungeklärten serösen Meningitiden eine geringfügige Gamma-Globulinvermehrung. Nach BAUER 47 kommt es bei der japanischen Encephalitis ebenfalls zu einem steten Anstieg der Gamma-Globuline vom 7. Tag der Erkrankung an.

Poliomyelitis

Über 90 % aller Poliomyelitisinfektionen verlaufen ohne klinische Erscheinungen (inapparente Durchseuchung) oder mit einer flüchtigen unspezifischen Symptomatik (abortive Erkrankungen). Nur in etwa 1-2 % kommt es unter dem Bild einer abakteriellen Meningitis oder als paralytische Form zu einer apparenten Erkrankung (W.SCHEID 703). Diese epidemiologischen Forschungen und die Erkenntnis des zweiphasigen Verlaufs der apparenten Infektionen unterstützen die pathologischen und experimentellen Untersuchungen, die mit der Lehre von dem Neurotropismus der Poliomyelitisviren aufgeräumt haben. Heute wird allgemein das Blut für den Ausbreitungsweg der Viren gehalten (H.PETTE 610 und KALM, NOETZEL 565, W.SCHEID 703). Dem paralytischen Stadium geht eine hämatogene Allgemeininfektion voraus, die für die unspezifischen Symptome zur Zeit des ersten Temperaturgipfels und ebenso für sämtliche klinischen Erscheinungen der abortiven Erkrankungen verantwortlich ist.

Pathologisch-anatomisch führt die Auseinandersetzung des Organismus mit den Poliomyelitisviren zu einer makroskopischen sichtbaren Gefässinfektion der weichen Häute des Gehirns und des Rückenmarks, mikroskopisch zu gefässnahen leukozytären und lymphozytären Infiltraten in den Leptomeningen und zum bevorzugten Untergang der Vorderhornzellen mit herdförmiger entzündlicher Infiltration und anschliessender Gliaproliferation (NOETZEL 565).

Den morphologischen Befunden entspricht klinisch zuerst ein meningitisches oder -wenn es später zu Lähmungen kommt- präparalytisches Stadium und danach das paralytische Stadium mit Ausfallserscheinungen von Seiten der spinalen motorischen Vorderhornkerne und der motorischen Hirnnervenkerne. Zur Erkennung der rein meningitischen oder seltenen rein enzephalitischen Formen der Poliomyelitis haben sich der Virusnachweis aus dem Stuhl oder der Rachen-

spüßflüssigkeit durch den zytopathogenen Effekt und der Nachweis der neutralisierenden Antikörper bewährt (W. SCHEID 703).

Der Liquorbefund vermag im paralytischen Stadium wichtige Hinweise auf die Akuität des Prozesses zu geben und kann im präparalytischen Stadium wesentlich zur Sicherung der Diagnose beitragen; für die Poliomyelitis spezifische Veränderungen dürfen wir nach dem bisherigen Gesagten nicht erwarten (DEMME 174, H. H. MEYER 542). Entsprechend den morphologischen Befunden wird zu Beginn des sogenannten meningitischen Stadiums eine meist granulozytäre Pleozytose angetroffen (DEMME 174, H. H. MEYER 542, W. SCHEID 703). Wenige Tage später werden die Leukozyten von Rundzellen abgelöst; nach SAYK 678 kann die Leukozytenemigration innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen sein, es werden dann neben lymphozytären Elementen auffallend viel Zellschatten gefunden. Die Zellzahlen erreichen ihren höchsten Wert mit dem Auftreten der Lähmungen oder wenige Tage später (H. H. MEYER 542). Nach Entfieberung sinken sie ab, nur eine geringe Lymphozytose kann noch bestehen bleiben (W. SCHEID 703). Nach BODECHTEL 82 ist die Liquorpheozytose ein Mass für die Aktivität des entzündlichen Prozesses. Die hohen Zellzahlen verschwinden meistens in der zweiten oder dritten Krankheitswoche unter einem gleichzeitigen Anstieg der Eiweisswerte. Während der akuten granulozytären Pleocytose kann der Eiweissgehalt normal sein (SAYK 678), erst in der lymphozytären Phase steigt er gering an, nach DEMME 174 und SCHÖNENBERG 740 höchstens auf das drei- bis vierfache der Norm. Die Liquorbefunde im präparalytischen Stadium ähneln denjenigen bei anderen abakteriellen Meningitiden, im paralytischen Stadium lassen sie eine Abgrenzung gegen die proteino-zytologische Dissoziation der Polyneuritiden und -radikulitiden zu. Recht unspezifisch fallen die Kolloidreaktionen aus, die leichte bis mittelstarke Zacken im linken oder mittleren Anteil der Kurven zeigen. Bei Liquorentnahmen in unterschiedlichen Stadien der Poliomyelitis wird am ehesten eine pathologisch erhöhte Zellzahl gefunden, einen normalen Eiweissgehalt hingegen beobachtete SCHÖNENBERG 740 bei 150 Untersuchungen 64mal, eine normale Goldsolkurve 35mal.

Wie sehr auch die Liquorpherogrammveränderungen von dem jeweiligen Stadium der Poliomyelitis abhängig sind, zeigt gleich das Ergebnis, zu dem K. F. SCHEID 694 u. Mitarb. kommen. Bei einer Liquorentnahme erst im Reparationsstadium der Poliomyelitis zeigt das Pherogramm keinen Unterschied zu dem der Polyneuritis. Pathogenetisch werden die serumähnlichen Pherogrammveränderungen als Folge einer Permeabilitätsstörung aufgefasst. G. ROSSI 653 und SCHNEIDER sahen andererseits Liquorpherogramme, die denjenigen bei anderen abakteriellen Meningitiden auffallend glichen. Die Albumine und die Beta-Globuline fanden diese Autoren gleichzeitig vermindert, ähnlich wie sie es bei der tuberkulösen Meningitis gesehen hatten. Die Gamma-Globuline waren nur geringfügig erhöht, es ergaben sich aber auch regelmässig hohe Alpha-Globulinwerte. Bei ihren Beobachtungen waren die Globulinveränderungen meist

im Serum- und im Liquorpherogramm gleichsinnig. Eine ausführliche Studie zur Bedeutung der elektrophoretischen Untersuchungen bei der Poliomyelitis liegt von H.F. von OLDERSHAUSEN 573 u. Mitarb. vor. Bei 28 Patienten, deren Liquor und Serum teilweise mehrmals elektrophoretisch untersucht werden konnte, zeigte sich im präparalytischen Stadium oder während der ersten drei Parasetage im Liquor eine stärkere Verminderung der Beta- und eine mässige Verminderung der Tau-Fraktion bei einer stärkeren Erhöhung der Gamma-Globuline, während im Serum eine Verminderung der Albumine und eine Zunahme der Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Globuline beobachtet werden konnte. Vom 4. bis zum 14. Tag der Paresen waren eine eindeutige Abnahme der Vorfraktion und eine mässige Zunahme der Albumine festzustellen. Erst 2-4 Wochen nach Eintritt der Lähmungen liessen sich ausgeprägtere Liquoreiweissveränderungen nachweisen; sie bestehen in einem weiteren Anstieg der Albumine und einer stärkeren Zunahme der Gamma-Globuline bei einer relativen Verminderung der Beta-Globuline, der Vor- und der Tau-Fraktion. Danach fielen die Gamma-Globuline wieder ab, aber auf Werte, die immer noch eindeutig erhöht waren, während im gleichzeitig ausgeführten Serumpherogramm keine erhöhten Gamma-Globulinwerte mehr nachweisbar waren. Diese Ergebnisse lassen auf keine direkten Beziehungen zwischen Serum- und Liquorproteinveränderungen schliessen. Das Serumpherogramm zeigt im Frühstadium die ausgeprägten Veränderungen, also gerade in der Phase, in der pathogenetisch eine virämische Generalisation vermutet wird. Zwischen der spinalen, rein bulbären oder spinobulbären Verlaufsform sahen von OLDERSHAUSEN 573 u. Mitarb. keine statistisch gesicherten Unterschiede. Es bestehen aber Beziehungen zur Schwere der Verlaufsform: im Liquorpherogramm zeigen die schwersten Formen eine stärkere Gamma-Globulinvermehrung und eine stärkere Abnahme der Vor- und Tau-Fraktion. Solche Zusammenhänge waren im Serumpherogramm nicht aufzuweisen.

Andere Autoren haben nur einzelne Liquores bei der Poliomyelitis untersucht. BAUER 40 fand einmal einen Alpha-Typ und bei einer älteren Poliomyelitis einen Gamma-Typ. Auch DELANK 166 erwähnt, eine mittelgradige Gamma-Globulinerhöhung gesehen zu haben. Bei ihren elektrophoretischen Untersuchungen fiel RONDININI 651, 652 und MALOSSI auf, dass im Liquor die Gamma-Globuline anstiegen, während sie im Serum fallen. Auf ein erhöhtes Verhältnis der Liquor- zu den Serum-Gamma-Globulinen weisen auch SCHINKO 715 und TSCHABITSCHER hin. Im Stadium der Liquorpleozytose fand HOFMANN 370 erhöhte Alpha-Globulinwerte im Liquor, nach Normalisierung der erhöhten Zellzahlen und mit dem Auftreten der Gesamteiweissvermehrung unterschied sich das Liquorpherogramm kaum von einer Polyneuritis, es war serumähnlich und wies eine mässige Gamma-Globulinvermehrung auf. MACHETANZ 509 und HABECK sahen bei Poliomyelitiden geringe bis mittelgradige Gamma-Globulin-erhöhungen, selten ein ausgeprägtes oder angedeutetes Mischpherogramm. Für eine erhöhte Beimischung von Serumeiweisskörpern zum Liquor cerebrospinalis

sprechen auch die Befunde von PAGNIEZ 576 u. Mitarb., die bei der Darstellung der proteingebundenen Lipide regelmässig eine Beta-Lipoproteinbande im Liquorpherogramm der Poliomyelitis nachweisen konnten. BAUER 47 stellt die Liquorveränderungen im Verlauf der Poliomyelitis so dar, dass im frühesten Stadium die granulozytäre Pleozytose das Bild beherrscht, in den ersten Lähmungstagen aber eine Vermehrung des Gesamteiweisses und der Gamma-Globuline eintritt. Im weiteren Verlauf wird die Zunahme der Gamma-Globuline dadurch verdeckt, dass die Permeabilitätsstörung mit einem Anstieg des Gesamteiweisses überwiegt. Die erhöhten Gamma-Globulinwerte treten erst nach 2-3 Wochen, wenn der Gesamteiweisswert bereits absinkt, in Erscheinung. Einen ähnlich späten Gamma-Globulinanstieg haben von OLDERSHAUSEN 573 u. Mitarb. und SOTO 766 bemerkt. LOWENTHAL 497 sah, da er meist Frühstadien untersuchte, im Liquorpherogramm Gamma-Globulinvermehrungen seltener als einen unauffälligen Befund. Da Liquorentnahmen und erst recht wiederholte Punktionen bei der Poliomyelitis ungern vorgenommen werden, ist die Zahl der in der Literatur mitgeteilten Liquorpherogramme nicht sonderlich gross. Ausserdem wird seit den verbesserten Impfmethoden nach SALK und nach SABIN die unzureichende Durchseuchung der Bevölkerung in den Ländern mit günstigeren hygienischen Bedingungen durch die aktive Immunisierung wettgemacht. Somit hat die Zahl der Erkrankungen gerade in den Jahren deutlich abgenommen, in denen die Liquorelektrophorese sich in der neurologisch-psychiatrischen Klinik durchgesetzt hat. Die letzte Veröffentlichung berichtet über Liquorbefunde bei 26 mit dem Poliomyelitisvirus nach SABIN geimpften Personen und 16 Kontaktpersonen (HABECK 334 u. Mitarb.). Ein Teil der Liquores zeigte für die Poliomyelitis typische Liquorveränderungen mit vermehrten Albumin- und verminderten Beta-Globulinwerten. Eine positive Komplementbindungskurve fand sich überwiegend bei solchen Liquores. Da diese Befunde vorzugsweise in den ersten Wochen nach der Schluckimpfung beobachtet wurden, werden sie von den Autoren als Zeichen einer Reaktion des Zentralnervensystems auf die Impfung angesehen.

Parainfektöse Enzephalomyelitis

Ausnahmsweise kann eine sonst harmlose Viruserkrankung des menschlichen Organismus eine Entmarkungsenzephalomyelitis zur Folge haben. Die Enzephalomyelitiden nach Pockenschutzimpfung, Infektion mit Varizellen-, Masern-, Pertussis-, Grippe-, Rubeolen- oder anderen Viren zeigen morphologisch und klinisch eine weitgehende Übereinstimmung. Ob ein allergisches Geschehen im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion (H. PETTE 607, PETTE 610 u. Mitarb., SCHÖNENBERG 740) anzunehmen ist, oder ob durch die primäre Erkrankung ein unbekanntes Virus aktiviert worden ist, kann noch nicht endgültig geklärt werden, da für beide Hypothesen schlüssige Beweise noch ausstehen (W. SCHEID 703). Das konstante Intervall von 8-12 Tagen zwischen der Infek-

tion oder Schutzimpfung und den ersten klinischen Erscheinungen spricht für die neuroallergische Entstehung (SCHRADER 743, SCHRADER 747 u. Mitarb.).

Morphologisch sind zuerst erweiterte Kapillaren und eine seröse Durchtränkung der Marksubstanz zu erkennen, danach entwickeln sich manschettentförmige Gliawucherungen um die Markvenen, die Markscheiden und Achsenzylinder gehen zugrunde und hinterlassen perivenöse Entmarkungsräume; die Erkrankung wird wegen der anatomischen Veränderungen auch perivenöse Enzephalomyelitis (PETERS 594, W. SCHEID 703) und Entmarkungsenzephalomyelitis (SCHRA-DER 743) genannt. Zu erwägen ist auch die Möglichkeit, dass dieses einheitliche morphologische Bild durch die begrenzten Reaktionsmöglichkeiten des Organismus bedingt ist, und dass nur deswegen verschiedene Viren die gleichen Befunde verursachen.

Klinisch stehen zerebrale Anfälle und Bewusstseinsstörungen im Vordergrund, später treten motorische Paresen und extrapyramidale Hyperkinesen auf (BO-DECHTEL 82). Die Differentialdiagnose gegen die multiple Sklerose kann im akuten Stadium unmöglich sein, der akute Beginn und -auf längere Zeit gese-hen- der monophasische Verlauf sprechen für eine parainfektöse Enzephalomye-litis. Nach FOG 249 besteht eine noch grössere Verwandtschaft zu der experi-mentellen disseminierten Enzephalomyelitis.

Im Liquor steht die Zellvermehrung im Vordergrund der pathologischen Veränderungen (J.-H. WEISE 850). Da eine meningeale Reaktion auch patholo-gisch-anatomisch oft vermisst wird, bleibt ein Teil der Liquores völlig normal (DEMME 174, SCHÖNENBERG 740). Ein verhältnismässig häufiger Liquorbefund ist eine mässige lymphozytäre Pleozytose, eine geringe Gesamteiweissvermehrung und ein normaler oder leicht erhöhter Zuckerwert.

Der Beitrag der Elektrophorese zu der Liquordiagnostik der parainfektösen Enzephalomyelitis ist, wie zu erwarten, gering. Eine Vermehrung der Gamma-Globuline, die allerdings nicht den Grad der Gamma-Globulinerhöhung bei der multiplen Sklerose erreicht, hat BAUER 40 gefunden. Ebenfalls MACHETANZ 509 und HABECK halten eine geringe bis mittelgradige Gamma-Globulinver-mehrung für charakteristisch, von anderen Untersuchern wurden keine höheren Gamma-Globulinwerte als 50 % beobachtet (MATIAR 529 und C. SCHMIDT). SCHÖNENBERG 740 hat bei der postvakzinalen Enzephalitis und bei der Masern-Meningoenzephalitis erhöhte Gamma-Globulinwerte beschrieben; eine Vor- und eine Tau-Fraktion liessen sich in diesen Fällen nicht darstellen. Für das Vorliegen einer Schrankenstörung gibt es bei diesen Erkrankungen aber keine Anhaltspunkte; bei der Darstellung proteingebundener Lipide fand FRICK 265 nur eine Alpha-Lipoproteinanwesenheit, aber keine Beimischung von Lipo-Pro-teinen aus dem Serum.

Die Liquorveränderungen bei den luischen Erkrankungen des Zentralnervensystems nehmen in den älteren Liquormonographien einen breiten Raum ein. Mit der Verbesserung unserer therapeutischen Möglichkeiten hat das Interesse an den humoralen Befunden der Neurolues keineswegs nachgelassen. Wenn die Therapieform heute auch nicht mehr wesentlich verschieden ist bei der Lues cerebrospinalis, der Tabes oder der Paralyse, so kommt der genauen Diagnosestellung - ganz abgesehen von den sozialen Folgen - die auch heute noch die Diagnose Paralyse hat (W. SCHEID 702) - für die Beurteilung des Behandlungserfolges eine grosse Bedeutung zu. So sind gerade im letzten Jahr Untersuchungen zur Spezifität der humoralen Befunde der Neuroluesformen veröffentlicht worden (MATIAR-VAHAR 529, ZEH 884).

Zu den ältesten Liquorbefunden gehört die Erhöhung der Zellzahl (WIDAL 859 u. Mitarb.); sie tritt als erstes Zeichen einer luischen Affektion des Zentralnervensystems in Erscheinung und ist zugleich ein Kriterium für die Aktivität und Therapiebedürftigkeit des Krankheitsprozesses (DATTFNER 161 und THOMAS, DEMME 176, W. SCHEID 702). Den Globulinreaktionen, der Gesamteiweissbestimmung und den Kolloidreaktionen wurde in der Differenzierung der Neuroluesformen schon immer eine besondere Bedeutung beigemessen, nach den Kurventypen wurde sogar von "Tabeskurven" und "Paralysekurven" gesprochen. Nachdem man sich eine Zeit lang die Diagnose der progressiven Paralyse leicht gemacht hat, indem beim Vorliegen einiger Liquorbefunde auch ohne entsprechende psychopathologische Symptomatik eine Paralyse, nämlich eine sogenannte "Liquorparalyse", diagnostiziert wurde, gilt heute kein einzelner Liquorbefund, insbesondere nicht ein bestimmter Kurventyp, für pathognomonisch für eine Neuroluesform. Die Kenntnis des pathologischen anatomischen Substrates, das fließende Übergänge zwischen den einzelnen Erscheinungsformen der luischen Affektion des Zentralnervensystems offenbart (NOETZEL 565), trägt auch nicht gerade dazu bei, dem Kliniker die Differenzierung zu erleichtern. Ausserdem wird von BODECHTEL 82, W. SCHEID 702 und anderen die Auffassung vertreten, dass der Liquor bei der Neurolues nur in bedingtem Masse die Vorgänge im Gewebe widerspiegelt.

Eine grosse Bedeutung für die Diagnose einer luischen Erkrankung des Zentralnervensystems besitzen die sogenannten spezifischen Luesreaktionen. Die höchste Spezifität unter den serologischen Luesreaktionen kommt dem Treponemapallidum-Immobilisierungstest zu. Obwohl schon vor der Einführung der Liquorelektrophorese Grund zu der Annahme bestand, dass die Wassermann-Reagine des Liquors in den Liquorführenden Räumen entstehen (DEMME 174, 176), wurden Fälle bekannt, in denen Störungen der Blut-Liquorschranke das Vorliegen einer Neurolues vortäuschten (DEMME 174, 176, BODECHTEL 82). Ein passiver Übertritt der Luesreagine aus dem Serum in den Liquor bei unspezifischen Meningitiden, bei Hirntumoren und bei manchen Formen des spinalen Blocks

erschwert die Differentialdiagnose erheblich. Durch einen konstant positiven Nelson-Test gilt das Vorliegen einer Neurolues aber heute als erwiesen (MATIAR-VAHAR 529), ein negatives Ergebnis im Liquor schließt eine Neurolues nicht aus. Bei einem positiven Nelson-Test im Blut trotz negativem Ausfall im Liquor kann bei verdächtiger klinischer Symptomatik ein inaktiver Restzustand der Neurolues bestehen. Für die Diagnose der Neurolues in zweifelhaften Fällen ist der Treponema-pallidum-Immobilisierungstest unentbehrlich, für die Diagnose stellt er also einen echten Fortschritt dar, für die Differentialdiagnose der verschiedenen Neuroluesformen erbrachten aber nicht die neuen serologischen Reaktionen, sondern die elektrophoretische Trennung der Liquoreiweisskörper eine wesentliche Bereicherung (MATIAR-VAHAR 529).

K.F. SCHEID 694, 697 u. Mitarb. hatten bei der progressiven Paralyse eine "vorwiegend gamma-globulinöse Transsudation" im Liquor festgestellt; die hohen Gamma-Globulinwerte werden auf einen bevorzugten Durchtritt der Gamma-Globuline in den Liquor zurückgeführt. Die Autoren räumten aber selber ein, dass die Frage nach der intramuralen Entstehung der syphilitischen Antikörper vorerst noch offenbleiben müsse. Eine Anreicherung des Liquores mit Gamma-Globulinen haben ebenfalls KABAT 394 u. Mitarb. bei der Neurolues gefunden. DAVIS 162 u. Mitarb. und NEURATH 562 u. Mitarb. haben nachgewiesen, dass die Luesreagine zwischen dem Beta- und dem Gamma-Globulin wandern. ESSER 219 beobachtete bei einigen luischen Erkrankungen des Nervensystems eine besondere Vermehrung des vorderen Anteils der Gamma-Globuline. Er bringt diese Feststellung in Verbindung mit den Ergebnissen amerikanischer Forscher, die syphilitische Antikörper vor den Gamma-Globulinen wandern sahen. Reine Gamma-Globulinerhöhungen beschrieben in der Anfangszeit der Liquorelektrophorese LABHART 458 u. Mitarb.; sie stellten eine Unabhängigkeit dieser Befunde von den Ergebnissen der Serumelektrophorese fest, fanden aber andererseits auch keine Korrelation zu den klinischen Formen der Neurolues. Neben vorwiegenden Gamma-Globulinvermehrungen sah WALLENIUS 842 bei akuter frischer Lues auch Erhöhungen der Beta-Globuline. Auch BAUER 40 fand den Gamma-Typ der Liquorelektrophorese bei den Formen der Neurolues vorherrschend, in einigen Fällen liquorpositiver Neurolues war aber auch die Tau-Bande vermehrt; in wenigen Fällen war ausser der Tau- noch die Beta-Globulinfraktion an den hohen Gamma-Globulinwerten beteiligt. Nach STEGER 784 übersteigen die Gamma-Globuline mitunter die Albumine; Gamma-Globulinvermehrungen fand aber der Autor auch im Serum. KNAPP 431 beschrieb für die Lues cerebrospinalis eine isolierte Gamma-Globulinvermehrung im Liquor, die bei den chronischen Formen der Neurolues noch höhere Werte erreicht. Die höchsten Gamma-Globulinwerte wurden bei der progressiven Paralyse gefunden, oft übersteigen sie 50 bis 69 % (DELANK 166, MATIAR 527 u. Mitarb., YAHR 879 u. Mitarb., KNAPP 430, KUTZIM 456, KUTZIM 457 u. Mitarb., VYMAZAL 831). Die hohen Gamma-Globulinwerte fallen nach KABAT mit dem Ansprechen der Therapie,

nach DELANK 177 erst mit klinischer Besserung nach 1-2 Jahren. Gamma-Globulinerhöhungen bei der Neurolues sind von den verschiedenen Untersuchern beobachtet worden (BIAGINI 73 u.Mitarb., HOFF 369 u.Mitarb., LAFON 464 u.Mitarb., LOWENTHAL 497), besonders kombiniert mit einem Linksausfall der Mastixreaktionen (R.M.SCHMIDT 731 u.Mitarb.). FEUDEL 237 und KNAPP sehen in der Höhe der Gamma-Globulinvermehrung differentialdiagnostische Anhaltspunkte für das Vorliegen einer der Neuroluesformen; höchste Gamma-Globulinwerte fanden sie nur bei der progressiven Paralyse, bei der Tabes dorsalis liegen sie schon deutlich niedriger. Andererseits sehen diese Autoren in der Höhe der Gamma-Globulinwerte ein Kriterium für die Prognose und einen Indikator für die Intensität der einzuschlagenden Therapie. Neben Alpha₁-, Alpha₂- und besonders Gamma-Globulinvermehrungen sah HOFMANN 370 bei zwei Patienten mit negativer Wassermannscher Reaktion im Blut und im Liquor einen erhöhten Gamma-Globulingehalt; erst der positive Nelson-Test bestätigte in diesen beiden Fällen den Verdacht auf eine luische Infektion des Zentralnervensystems. Non pädiatrischer Seite ist über hochgradige Gamma-Globulinvermehrungen bei der Lues connata berichtet worden (MACHETANZ 509 u.Mitarb.). In einer der Gamma-Globulinerhöhungen im Liquor gewidmeten Studie stellten MATIAR 528 und C.SCHMIDT fest, dass Gamma-Globulinwerte über 50 % nur bei der Leukoencephalitis und bei der progressiven Paralyse beobachtet werden können. SCHINKO 715 u.Mitarb. haben darauf hingewiesen, dass die Neurolues zwar sowohl mit erhöhten Gamma-Globulinwerten im Serum und im Liquor einhergeht, das Verhältnis der Liquor- zu den Serum-Gamma-Globulinen ist aber bei der Neurolues am höchsten. Es wurde sogar eine progressive Paralyse mit massiver Gamma-Globulinerhöhung bei einer statistisch signifikanten Hypo-Gamma-Globulinämie mitgeteilt (CERVOS-NAVARRO 130 u.Mitarb.). Beim Vergleich fand HABECK 323 bei neuroluetischen Defektzuständen eine "stumme" Gamma-Globulinvermehrung, das heisst keine deutliche Ausfällung in der Kolloidkurve. Bei der progressiven Paralyse beobachtete er regelmässig einen "kolloidfällenden" Gamma-Typ, wobei die Gamma-Globulinwerte mehr als 70 % betragen konnten. Ausser bei der progressiven Paralyse beobachtete R.M.SCHMIDT 723 hohe Gamma-Globulinvermehrungen auch bei der Lues cerebrospinalis; bei einem Fall waren die Gamma-Globuline auf 55 % erhöht. Ausser Liquorpherogrammen mit Gamma-Globulinvermehrungen und gelegentlichen Erhöhungen der Tau-Fraktion sah KNAPP 430, 433 bei der Neurolues einige Male auch ein Serumähnliches Bild, besonders bei frischen Formen. In den meisten Untersuchungen auch der jüngsten Zeit wird aber vor allen Dingen von Gamma-Globulinerhöhungen bei der Neurolues berichtet (HARTER 341 u.Mitarb.). LATERRÉ 477 u.Mitarb. teilen mit, bei 11 Patienten 6mal eine Gamma-Globulinvermehrung, einmal einen Transsudationstyp und 4mal ein normales Liquorpherogramm gefunden zu haben.

Nach BAUER 47 sind zur Beurteilung der Prozessaktivität der Neurolues

und zur Diagnose der einzelnen Formen (MATIAR-VAHAR 529) weniger die spezifischen Luesreaktionen als die Zellzahl, der Gesamteiweissgehalt, die Kolloidreaktionen und das Liquorpherogramm geeignet. Die Serumelektrophorese zeigt keine verwertbaren Unterschiede der einzelnen Neuroluesformen, nach MATIAR-VAHAR 529 sind die Gamma-Globuline in der Hälfte der progressiven Paralyse, in einem Drittel der Tabel dorsalis und nur in wenigen Fällen der Lues cerebrospinalis im Serumpherogramm mässig erhöht, bei der Lues cerebrospinalis hingegen in der Hälfte der Fälle die Alpha₂-Globuline erhöht. Allen Neuroluesformen weitgehend gemeinsam ist die Normalisierung der Liquorbefunde (MATIAR-VAHAR 529): Nach erfolgreicher Behandlung fallen die Zellzahlen im Längsschnitt nach etwa einem halben Jahr. Die Gesamteiweisswerte fallen nach einem halben Jahr stark ab, erreichen aber erst nach mehr als 5 Jahren allmählich normale Werte. Die erhöhten Gamma-Globulinwerte zeigen ebenso wie die Kolloidreaktionen eine gleichmässige lineare Normalisierung; für die progressive Paralyse sind die normalen Werte der Gamma-Globuline nach 5 Jahren noch nicht erreicht, bei der Lues cerebrospinalis sind die Normalwerte nach 5 Jahren aber allmählich erreicht; die Normalisierungskurve bei der Tabes zeigt einen flacheren Verlauf, nach 5 Jahren erfolgreicher Behandlung sind die Normalwerte nicht immer erreicht. Erst die Elektrophorese der Liquoreiweisskörper erlaubt, für alle drei Neuroluesformen charakteristische Konstellationstypen aufzustellen (MATIAR-VAHAR 529).

Die fröhlsyphilitische Meningitis, die zu Kopfschmerzen und cerebralen Ausfallserscheinungen führt und die im pathologisch-anatomischen Bild eine erst luekozytäre, später limphozytäre und plazmazelluläre Infiltration der Hirnhäute zeigt, geht mit einer mässigen bis ausgeprägten Vermehrung der segmentkernigen Zellen im Liquor, später mit einer rundzelligen Pleozytose und ausserdem mit einer Gesamteiweisserhöhung und einem tiefen Rechtsausfall der Kolloidreaktionen einher (DEMME 174, 176, W. SCHEID 703). Eine positive Wassermannsche Reaktion ist für die Diagnose nicht beweisend, da sie bei einem Luetiker im Rahmen jeder unspezifischen Meningitis ebenfalls auftritt. Als allergische Abwehrreaktion des Organismus sind die Meningen auch im frühen Sekundärstadium der Lues beteiligt, ohne dass es zu klinischen Erscheinungen zu kommen braucht (DEMME 176). Vier bis fünf Wochen nach der Infektion kann eine leichte Liquorpleozytose, etwas später können eine Gesamteiweissvermehrung, pathologische Kolloidreaktionen und eine positive Wassermannsche Reaktion im Liquor gefunden werden.

Bei der spätmeningitischen Form, der vaskulösen Form oder der gummösen Form der Lues cerebrospinalis werden allgemein recht unterschiedliche klinische, morphologische und humorale Befunde erhalten. Das pathologisch-anatomische Bild einer basalen Meningitis mit Ausfällen der Hirnnerven und klinische Symptome des Hirndruckes kennzeichnen die meningitische Verlaufsform, die im Liquor neben einem Linksausfall der Kolloidreaktionen und einer mässigen Gesamt-

eiwisserhöhung in der akuten Phase eine neutrophile Pleozytose und später vermehrt kleine lymphozytäre und plasmocytaire Zellen und lympho- und plasmocytaire Reizformen aufweist (H. H. MEYER 542, DEMME 174, 176, W. SCHEID 703, SAYK 678).

Bei der vaskulären Form stehen die pathologischen Veränderungen an den Gefässen im Vordergrund, klinisch treten meist gefässabhängige zerebrale Ausfallserscheinungen mit oder ohne Bewusstseinsstörung, selten mit Anfällen in Erscheinung; die Zellvermehrung im Liquor zeigt geringere Ausmasse (DEMME 174, 177). Bei der gummösen Form beherrscht die intrathekale Drucksteigerung das Bild, der Liquor kann normal sein oder die Zeichen einer Raumbeschränkung aufweisen. Die Lues cerebrospinalis zeigt aber häufig eine uncharakteristische Symptomatik, oft nur Kopfschmerzen und ausser einer meist positiven Wassermannschen Reaktion im Liquor keine mit der klassischen Liquordiagnostik erfassbaren Befunde. Die Lues cerebrospinalis kann andererseits eine grosse Zahl neurologischer Krankheitsbilder imitieren (DEMME 176), sie kann zu ähnlichen Liquorbefunden führen wie die progressive Paralyse (W. SCHEID 703). Klinisch eindrucksvoller hingegen die mit einer plötzlich sich entwickelnden Symptomatik eines Querschnittssyndroms, mit einer spastischen oder schlaffen Parese und einer ausgeprägten Liquorpleozytose und einer Gesamteiwisserhöhung einhergehende Lues spinalis.

Für die Unterscheidung zweifelhafter Fälle kann die Liquorphorese den Informationsgehalt vermehren. KNAPP 433 sah bei der Lues cerebrospinalis Gamma-Globulinwerte von 20-30 %, SAYK 678 fand neben häufigen Gamma-Globulinvermehrungen gelegentlich Mischpherogramme. Bei den 7 Patienten von R. M. SCHMIDT 722 waren die Gamma-Globuline durchschnittlich nur 21 % erhöht, zwei Liquores zeigten den Normaltyp des Liquorpherogramms, 5 den Gamma-Typ; das Gesamteiweiss war normal oder mässig erhöht, die höchsten Zellzahlen fanden sich bei der meningitischen Form. MATIAR-VAHAR 529 beobachtete bei 70 Patienten eine starke Gesamteiwisserhöhung, eine sehr starke meist lymphozytäre Pleozytose, in den Kolloidkurven nicht so tiefe und nicht so breite Linksacken wie bei der progressiven Paralyse, eine nicht immer maximal positive Wassermannsche Reaktion und einen im Mittel 95 % positiven Nelson-Test bei Erniedrigung der Albumine im Liquorpherogramm und einer starken Erhöhung der Gamma-Globuline auf durchschnittlich 29,9 %; die Gamma-Globulinwerte schwanken zwischen 15,4 und 39,5 %.

Die Tabes dorsalis, die pathologisch-anatomisch zu einer Degeneration des intra- und extramedullären Anteils der hinteren Wurzel, dann zu einer mit den Fasciculi graciles beginnenden Degeneration der Hinterstränge führt, die sich histologisch im Untergang der Markscheiden und der Achsenzyylinder äussert, beginnt klinisch mit verschiedenartigen Schmerzzuständen, Gangunsicherheit und auch mit Sehstörungen, die Untersuchung ergibt unter anderen Zeichen Pupillenstörungen, Optikusatrophie, Erlöschen der Eigenreflexe zumeist nur der

Beine, Störungen der Tiefensensibilität und Tatzie. Bei diesem 8-20 Jahre nach der Primärinfektion auftretenden klinischen Bild (W. SCHEID 703, BODECHTEL 83 u. Mitarb.) ist der Liquor bei einem Drittel der Kranken völlig normal (W. SCHEID 703); meist wird eine geringere Pleozytose als bei der progressiven Paralyse (kleine Lymphozyten und Plasmazellen, nur vereinzelt neutrophile Granulozyten), eine geringere Gesamteiweissvermehrung und ein weniger tiefer Ausfall der Kolloidreaktionen als bei der progressiven Paralyse gefunden (H. H. MEYER 542, DEMME 174, BODECHTEL 83 u. Mitarb., SAYK 678). MATIAR-VAHAR 529 stellte bei seinen 45 Patienten im wesentlichen ähnlich klassische Liquorbefunde fest, im Liquorpherogramm fand er die geringsten Veränderungen im Vergleich zu den anderen Neuroluesformen; die Albumine lagen im Mittel bereits im Normbereich, die Gamma-Globuline sind im Durchschnitt auf nur 23,5 % erhöht (der niedrigste Gamma-Globulinwert betrug 16,1 %, der höchste 30,6 %). Der Nelson-Test liegt im Liquor bei 90 %. R. M. SCHMIDT 722 stellte bei 10 Patienten 7mal einen Gamma-Globulintyp fest, die 3 anderen Liquores zeigen ein normales Liquorpherogramm. KNAPP 433 berichtet von Gamma-Globulinwerten zwischen 30 und 60 % bei Liquorelektrophorese frischer Tabesfälle. Während auch nach erfolgreicher Behandlung die Gamma-Globulinwerte lange Zeit hochbleiben, ist 1 Jahr nach der Behandlung eine deutliche Beta-Globulinerhöhung im Liquor zu erkennen; MATIAR-VAHAR 529 bringt sie in Zusammenhang mit einem vorwiegend degenerativen Charakter des tabischen Prozesses.

Bei der progressiven Paralyse entsprechen dem bis zur Demenz führenden Abbau der Persönlichkeit, den Kopfschmerzen und den neurologischen Ausfallserscheinungen, die sich auch hier nach einem Intervall von 8-10 Jahren ausbilden, eine leichte Infiltration der Pia, eine diffuse Infiltration der Rindenkapillaren mit Rund- und Plasmazellen und eine diffuse Parenchymveränderung mit Verwischung der Rindenschichten vor allem im Bereich des Stirnhirns. Die dabei zu beobachtende geringe Liquorpleozytose setzt sich aus Lymphozyten und Plasmazellen, weniger aus Leukozyten zusammen; das Gesamteiweiss ist mässig oder stark erhöht, die Kolloidreaktionen zeigen eine starke Ausfällung im Anfangsteil der Verdünnungsreihe (DEMME 174, 176, W. SCHEID 703, BODECHTEL 82, H. H. MEYER 542). Die Wassermannsche Reaktion ist fast immer positiv, ein negativer Ausfall spricht in der Regel gegen eine unbehandelte progressive Paralyse (DEMME 176). Bei 78 Patienten fand MATIAR-VAHAR 529 neben einer mässigen lymphozytären Pleozytose eine dreifache Erhöhung des Gesamteiweisses, eine tiefe breite Linksausfällung in den Kolloidreaktionen und einen Eiweissquotienten über 1,0. Die klassischen Luesreaktionen und der Nelson-Test sind im Blut und im Liquor maximal stark positiv.

Im Liquorpherogramm sah R. M. SCHMIDT 722 ausgesprochene isolierte Gamma-Globulinvermehrungen bei sämtlichen 10 Patienten, der Durchschnittswert lag bei 25 %. KNAPP 433 fand -wie andere Untersucher, die nur einzel-

ne Fälle veröffentlicht haben- bei der progressiven Paralyse höchste Gamma-Globulinwerte zwischen 30 und 60 %. Starke Gamma-Globulinvermehrungen auf durchschnittlich 43,1 % fand MATIAR-VAHAR 529 bei den 78 untersuchten Liquores vor der Behandlung; der niedrigste Gamma-Globulinwert betrug dabei 30,8 %, der höchste 61,0 %. Die Tau-Fraktion liess sich meist nicht differenzieren. In 10 % bildeten die Gamma-Globuline im Pherogramm eine Stufe zu den Albuminen hin, so dass ein niedrigeres Gamma₁- von einem höheren Gamma₂-Globulin unterteilt werden konnte. MATIAR-VAHAR 529 spricht von einem Parenchymspektrum des Liquorpherogramms bei der progressiven Paralyse, eine Gamma-Globulinerhöhung auf Werte über 40 % wurde bei den anderen Luesformen nicht beobachtet. Noch Jahrzehnte nach dem Inaktivwerden des Prozesses kann eine mässige Gamma-Globulinerhöhung (ein "stummes" Gamma-Globulin nach HABECK) oder eine geringe Beta-Globulinvermehrung bestehen bleiben.

Nach MATIAR-VAHAR 529 hat erst die Ergänzung der klassischen Liquorbefunde die Aufstellung von Konstellationstypen der einzelnen Neuroluesformen ermöglicht; nicht in jedem Falle, aber bei vielen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten bietet gerade die elektrophoretische Methode eine entscheidende Hilfe. Mit "absoluter Spezifität" spricht nach MATIAR-VAHAR 529 ein Gamma-Globulinwert über 40 % bei einem passiven Nelson-Test für die Diagnose einer progressiven Paralyse; maximal tiefe breite Linksausfällung der Kolloidreaktionen können bereits bei Gamma-Globulinerhöhungen auf 30 % auftreten, sie haben also in keinem Falle die gleiche differentialdiagnostische Wertigkeit wie die isolierte Gamma-Globulinvermehrung auf 40 % und höher. Bei differentialdiagnostischen Erwägungen zwischen der Lues cerebros spinalis und der progressiven Paralyse spricht ein Gamma-Globulingehalt von 30 rel.% oder weniger mit einer "relativen Spezifität" für die Diagnose einer Form der Lues cerebros spinalis. Da der niedrigste extreme Wert der Gamma-Globuline bei der progressiven Paralyse bei 30,8 %, der höchste bei der Tabes dorsalis bei 30,6 % liegt, ist ein sonst für eine Paralyse sprechender klassischer Liquorbefund mit einem Gamma-Globulinwert unter 30 % "kein Grund zur Annahme einer gleichzeitigen Paralyse oder Paralysegefährdung" (MATIAR-VAHAR 529). Liegen die Gamma-Globuline hingegen über 30 %, so muss zumindest mit der Entwicklung einer Paralyse bei gleichzeitig bestehender Hinterstrangssymptomatik einer Tabes gerechnet werden. Bei der diagnostischen Entscheidung zwischen der Tabes dorsalis und der Form der Lues cerebros spinalis können auch die durch das Liquorpherogramm bereicherten Liquorbefunde nicht in jedem Falle helfen. Bei einer Zellzahl über 200/3 und einem Gamma-Globulinwert über 30 % wird eine isolierte Tabes dorsalis unwahrscheinlich und es könnte eher eine Lues cerebros spinalis vorliegen. Wegen der unterschiedlichen Rückbildungstendenz der Befunde und dem grossen Streubereich der pathologischen Liquorbefunde vor einer Behandlung kann nach einer ausreichenden spezifischen Behandlung nur

in Ausnahmefällen eine differentialdiagnostische Aussage allein nach dem Liquorbefund gemacht werden; allein ein hoher Gamma-Globulinwert von über 40 % bald nach der Behandlung oder von über 30 % im 3. Jahr nach der Behandlung spricht für die progressive Paralyse.

Im Liquor von Neuroluespatienten sind ausser den Proteinen auch die proteingebundenen Lipide und Kohlenhydrate untersucht worden. FRICK 265 hat zeigen können, dass auch Beta- und Gamma-Lipoproteide im Liquor bei Neurolues nachzuweisen sind. Das Vorhandensein von Lipoiden im Bereich der Gamma-Globuline bei der progressiven Paralyse wird auf paraproteinotische Vorgänge im Zentralnervensystem zurückgeführt (MATIAR-VAHAR 529, MATIAR-VAHAR 531 u. Mitarb.). Nach FRICK 265 weisen die Alpha₁- und Alpha₂-Globuline bei der Neurolues einen erhöhten Glykoproteidgehalt auf.

JUNG 393 hat mit Hilfe der präparativen Elektrophorese des Liquors gezeigt, dass die Gamma-Globulinfraktion für den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion verantwortlich ist. Auch anderen Autoren war eine Parallelität zwischen der Höhe der isolierten Gamma-Globulinbande und der Wassermannschen Reaktion aufgefallen (STEGE 784, R. M. SCHMIDT 722, KNAPP 433). Mit immunologischen Methoden konnten FRICK 270 u. Mitarb. beweisen, dass die Wassermann-Antikörper des Liquors mit den Gamma-Globulinen des Serums immunologisch identisch sind. Mit Radioisotopenversuchen konnten FRICK 272 u. Mitarb. andererseits die Vermutung bekräftigen, dass bei der Neurolues die vermehrten Gamma-Globuline und die Wassermann-Antikörper in den Liquorräumen produziert werden.

VAN DER HELM 821 fand mit der Agarelektrophorese des Liquor cerebrospinalis bei der Neurolues 5 Unterfraktionen der Gamma-Globuline. LOWENTHAL 593 u. Mitarb. stellten fest, dass bei der Neurolues im Agarphorogramm regelmässig die Gamma₂- und Gamma₃-Globuline und in 60 % auch die Gamma₁- und in 50 % die Gamma₄-Globuline erhöht sind. Während die Papierelektrophorese nur einen allgemeinen Anstieg der Gamma-Globuline anzeigt, werden im Agarphorogramm meist gleichzeitig zwei erhöhte Unterfraktionen beobachtet. Am häufigsten ist ein Konzentrationsanstieg der Gamma-Globuline mit mittlerer Wanderungsgeschwindigkeit besonders der Gamma₃-Fraktion festzustellen, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der multiplen Sklerose, kaum jedoch Veränderungen bei den langsamen Gamma-Globulinen und sicher keine bei den am langsamsten wandernden Gamma-Globulinen (LOWENTHAL 497). CLAUSEN 140 u. Mitarb. sahen ausserdem im Agarphorogramm einen Konzentrationsanstieg der Alpha₂-Globuline. LOWENTHAL 497 konnte diesen Befund jedoch nicht bestätigen, er fand aber noch eine Verschiebung im Bereich der Beta-Globuline, wie er sie auch bei der afrikanischen Trypanosomiasis gesehen hatte; die Beta₁-Globulinwerte waren niedrig, die Tau-Fraktion zeigte einen Anstieg. Mit der Agarelektrophorese konnte R. M. SCHMIDT 727 bei der Lues cerebrospinalis und der progressiven Paralyse sogar 7 Gamma-Globulinbanden

darstellen, von denen das Gamma_1 -, Gamma_2 -, Gamma_3 - und Gamma_4 -Globulin deutlich erhöht waren.

Mit der Immunelektrophorese erhielt R.M. SCHMIDT 728 bei der progressiven Paralyse eine massive Präzipitationslinie, die sich bis in den Bereich der Beta-Globuline verfolgen lässt. Im Agarphorogramm des gleichen Patienten konnten im Bereich der massiven Präzipitationslinie 5 Gamma-Globulinbanden dargestellt werden. Bei der Neurolues stellten sich im Immunophorogramm oft die Gamma_R - und die Beta_{2M} -Präzipitationslinien dar, vermehrt waren meist die Beta_{2A} -Globuline und der anodische Teil der Gamma-Globuline. DENCKER 189 und SWAHN fanden mit der immunoelktrophoretischen Analyse des Liquors bei der Neurolues einmal das Gamma_C - und Beta_{2M} - oder Gamma_{1M} -Globulin und bei zwei anderen Patienten einen Anstieg des hochmolekularen Anteils der 7S-Gamma-Globuline und der Beta_{2A} - und Beta_{2M} -Globuline.

Panenzephalitis und Leukoenzephalitis

Nach den vorherrschenden pathologisch-anatomischen Veränderungen sind 3 verschiedene subakut verlaufende Enzephalitiden benannt worden, die heute wegen ihrer weitgehend übereinstimmenden Symptomatik, wegen des gleichen Manifestationsalters und des ähnlichen Verlaufscharakters als Varianten einer noch unbekannten Krankheit aufgefasst werden (H. PETTE 610 und KALM, SCHRADER 744). Es handelt sich um die von H. PETTE 609 und DÖRING als "einheimische Panenzephalitis", von DAWSON als "Einschlusskörperchen-Enzephalitis" und von VAN BOGAERT 84 als "subakute sklerosierende Leukoencephalitis" beschriebene Erkrankung mit vorwiegend gefässabhängigen knötchenförmigen Gliaherden oder mit vorwiegend subkortikalem Markscheidenausfall und ersatzweisen Gliawucherungen.

Der Krankheitsverlauf ist durch zunächst eintretende Wesensveränderungen und nacheinander sich einstellende extrapyramidale Hyperkinesen und schliesslich allmählich zunehmender Tonussteigerung und termale vegetative Störungen charakterisiert. Ein weiteres charakteristisches Merkmal stellen die von RADERMECKER 630, RADERMECKER 631 u. Mitarb. beschriebenen im Elektroenzephalogramm periodisch auftretenden langsamen Wellen mit grosser Amplitude dar.

Im Liquor werden nicht nennenswert erhöhte Zellzahlen und ein normaler und geringgradig erhöhter Gesamteiweissgehalt gefunden (H. PETTE 609, 610 u. Mitarb., SCHRADER 744, SCHÖNENBERG 740). Die Goldsol- und die Mastixreaktion zeigen einen tiefen Ausfall im Anfangsteil (H. PETTE 610 u. Mitarb., SCHRADER 744), zusammen mit den Gesamteiweisswerten betrachtet ergibt sich also das Bild einer albumino-kolloidalen Dissoziation (W. SCHEID 703).

Schon K.F. SCHEID 697 u. Mitarb. hatten in den Liquores bei der einheimischen Panenzephalitis mit der kataphorethischen Methode hohe Gamma-Globulinwerte gefunden, die sie als "vorwiegend Gamma-globulinöse Transsudation" auffassten. BÜCHER 112 u. Mitarb. und BAUER 40 teilten die ersten Ergebnisse mit der Papierelektrophorese des Liquors bei einer Panenzephalitis mit. Auffällig war eine ausserordentlich hohe isolierte Vermehrung der Gamma-Globuline auf 61,1 % bei einem normalen Serumanteil mit nur 17,8 % Gamma-Globulinen (siehe Tabelle). Nach BAUER 40 spricht dieser Befund für die teilweise Abstammung der Gamma-Globuline aus dem Zentralnervensystem. In einer späteren Veröffentlichung teilte BAUER 44 noch 4 weitere Fälle mit, bei denen die Gamma-Globulinfractionen auf 29,8 %; 51,5 %; 56,4 % und 43,9 % erhöht sind. Die gleichzeitig ausgeführten Serumpherogramme zeigten keinerlei Abweichungen von der Norm. Auch bei der von DELANK 170 und SCHIMMELPENNING beschriebenen subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis fand sich neben einer geringgradigen vorwiegend lymphozytären Pleocytose und einem normalen Gesamteiweissgehalt eine tiefe Linkszacke in der Goldsol- und Mastixkurve, der im Liquorpherogramm eine Gamma-Globulinerhöhung auf 57,0 % entsprach. Diese isolierte Gamma-Globulinvermehrung im Liquor kann der Ausdruck eines immunologischen Geschehens sein, vielleicht entspricht sie einer Antikörperbildung gegen eine Virusinfektion. DELANK 170 u. Mitarb. sehen diese Liquorveränderungen bei der wechselhaften klinischen Symptomatik als das konstanteste und typischste pathologische Merkmal der subakuten Panenzephalitiden an. WENDER 857 u. Mitarb. halten die Liquorveränderungen einschliesslich des Pherogramms aber für unspezifisch, da sie gelegentlich auch bei einer disseminierten Enzephalomyelitis beobachtet werden können. BOOIJ 97 fand im Durchschnitt bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis noch höhere Gamma-Globulinwerte als bei der multiplen Sklerose.

Ähnliche hohe Gamma-Globulinerhöhungen kommen nur noch bei der progressiven Paralyse vor (MATIAR 528 u. Mitarb., FEUDEL 237 und KNAPP). Erhebliche isolierte Gamma-Globulinvermehrungen im Liquor, die teilweise höhere Werte als das Albumin erreichten, sah A. HOFMANN 370 bei 5 Leukoencephalitiden. Über einen weiteren Patienten mit einer subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis haben SCHINKO 715 und TSCHABITSCHER berichtet; bei einer leichten Zell- und Eiweisserhöhung zeigt das Liquorpherogramm 46,1 % Gamma-Globuline, während sich im Serumpherogramm nur 24,9 % nachweisen lassen. Da in diesem Fall und in dem von DELANK 170 und SCHIMMELPENNING mitgeteilten die Serum-Gamma-Globuline auch geringgradig erhöht sind, sehen SCHINKO 715 und TSCHABITSCHER einen Unterschied zu den von BAUER 44 beschriebenen Panenzephalitiden in den niedrigeren Gamma-Quotienten, also in dem niedrigeren Verhältnis der Serum- zu den Liquor-Gamma-Globulinen. Bei einer Verlaufsbeobachtung einer Panencephalitis sah R.M. SCHMIDT 723 im Liquorpherogramm am Anfang eine massive isolier-

te Gamma-Globulinvermehrung, zwei Wochen später ein Absinken der Gamma-Globuline immer noch erhöhte Werte und terminal einen erneuten Anstieg. Andere Autoren haben ähnliche Ergebnisse für das Verhalten der Gamma-Globuline und ausserdem einen kompensatorischen Abfall der Alpha-Globuline mitgeteilt (VAN SANDE 670 u. Mitarb., WYMEERSCH 877, 878 u. Mitarb., LOWENTHAL 497, KOLAR 444, KOLAR 445 u. Mitarb., LANCIGA 460, BERNARD 69 u. Mitarb., UZUNOV 820 u. Mitarb.). VAN WYMEERSCH 877, 878 u. Mitarb. sahen ausserdem einen Anstieg der Gamma-Globuline bei 3 subakuten sklerosierenden Leukoencephalitiden insbesondere eine Erhöhung des Glykoproteinanteils der Gamma-Fraktion.

UZUNOV 820 u. Mitarb. fanden diesen Gamma-Globulinanstieg auch im Agarphorogramm. Nach R. M. SCHMIDT 727 können mit der Agarelektrophorese bis zu 5 Unterfraktionen der Gamma-Globuline gleichzeitig dargestellt werden. Am aufschlussreichsten sind die Untersuchungen von LOWENTHAL 501, 503 u. Mitarb. Zuletzt konnte LOWENTHAL 497 zusammenfassend über Agarphorogramme bei 27 Patienten mit subakuter sklerosierender Leukoencephalitis berichten. Nebendem relativen Abfall der schnell wandernden Alpha₁-Globuline, einem Abfall der Beta-Globuline und einem relativen Anstieg der Tau-Globulin-Fraktion waren die Veränderungen im Bereich der Gamma-Globuline besonders eindrucksvoll. Es findet sich ein mächtiger Anstieg der Gamma-Globuline, er betrifft die schnell wandernden Gamma-Globuline (Gamma₀- und Gamma₁-Globuline) kaum, setzt sich vielmehr aus Erhöhungen der Gamma-Globuline mit mittlerer und langsamer Geschwindigkeit - besonders der Gamma₃- und Gamma₄-, aber auch der Gamma₆-Globuline zusammen. Die Konzentrationserhöhungen sind von einem Anstieg der Erscheinungshäufigkeit begleitet. Für die Differentialdiagnose am bedeutsamsten ist die Tatsache, dass nur bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis Fraktionen mit der Wanderungsgeschwindigkeit Null oder mit negativer Geschwindigkeit häufig auftreten. Bei der multiplen Sklerose sind die Gamma-Globulinerhöhungen weniger ausgeprägt und betreffen schnellere Fraktionen. Es ist bemerkenswert, dass LOWENTHAL 497 bei dieser Erkrankung ausser im Liquor auch im wasserlöslichen Extrakt des Hirngewebes einen ähnlichen Anstieg der Gamma-Globuline und eine ähnliche Bevorzugung der langsam wandernden Fraktionen gefunden hat und im Serum die gleiche Unterteilung der quantitativ nicht so sehr veränderten Gamma-Globuline beobachten konnte. LOWENTHAL 497 und LOWENTHAL 501 u. Mitarb. erwägen, dass es sich hierbei um abnorme Proteine oder Paraproteine handeln könnte.

Mit der Immunelektrophorese des Liquors liessen sich wiederholt bei Leukoencephalitiden massive Gamma-Globulinpräzipitationslinien, die häufig bis in die Beta-Globulingruppen hineinreichen, darstellen. Zusätzliche Präzipitationslinien, die als Hinweis auf eine Paraproteinose hätten aufgefasst werden können, liessen sich nicht feststellen (R. M. SCHMIDT 728).

Wernicke-Enzephalopathie und andere alkoholbedingte Hirnschäden

Neben den akuten zerebralen Intoxikationserscheinungen, die unter akuter Alkoholeinwirkung auftreten, werden bei chronischen Alkoholikern als Ausdruck der Schädigung des Gehirns das Delirium tremens mit dem Korsakowschen Syndrom und die nach WERNICKE benannte Pseudoencephalitis (Polioencephalitis haemorrhagica superior) beobachtet. Dem Vollbild der Wernicke-Enzephalopathi entsprechen pathologisch-anatomisch ein spongioser Zerfall und Glia- und Gefäßproliferationen mit gelegentlichen kleinen Blutungen im zentralen Höhlengrau des dritten Ventrikels und in der Umgebung des Aquäduktes und des vierten Ventrikels (H. PETTE 610 u. Mitarb., NOETZEL 565, ERBSLÖH 216). Die reichhaltige klinische Symptomatik reicht von Augenmuskellähmungen, zerebellarer Ataxie, Schlafsucht bis zu Merkfähigkeits- und Orientierungsstörungen und allen Zeichen einer körperlich begründbaren Psychose.

In der Serumelektrophorese ist einigemale eine Gamma-Globulinvermehrung beschrieben worden (JANTZ 390, R. M. SCHMIDT 722).

Im klassischen Liquorbefund lassen sich bei unkompliziertem chronischem Alkoholismus in der Regel keine pathologischen Veränderungen finden (DEMME 174). Bei der Wernicke-Enzephalopathi treten im Liquor neben normalen oder nur minimal erhöhten Zellzahlen leichte bis mässig erhöhte Gesamteiweisswerte in Erscheinung (DEMME 174, ERBSLÖH 216).

Mit der Liquorelektrophoretischen Methode sind hohe Alpha-Globulinwerte (DELANK 166) und neben erhöhten Alpha₁- und Alpha₂-Globulinwerten Beta-Globulinvermehrungen (HABECK 326) gesehen worden. Ausser den physiologischerweise vorkommenden Lipoproteinen fand FRICK 265 im Liquor bei alkoholbedingtem Hirnschaden bei 2 von 10 Patienten an Beta-Globuline und bei 2 weiteren Patienten an Beta- und Gamma-Globuline gebundene Lipide.

Die multiple Sklerose

Eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des 2. bis 4. Dezenniums ist die multiple Sklerose oder Enzephalomyelitis disseminata. Wegen des ausserordentlichen Formenreichtums des Erscheinungsbildes (SCHRADER 743, 744) und wegen der immer noch ungeklärten Ätiologie und der hypothetischen Pathogenese steht die multiple Sklerose im Mittelpunkt der theoretischen und klinischen Forschung. Ein Erreger, zum Beispiel eine besondere Spirochätenart oder ein Virus, ein lezithinolytisches Ferment und eine allergisch-hyperergische Reaktion sind für die schubweise auftretenden Entmarkungsprozesse verantwortlich gemacht worden (vergl. SCHRADER 743). Auch als Nachkrankheit der Tuberkulose ist die multiple Sklerose aufgefasst worden (zuletzt von SCHINKO 714, 716 u. Mitarb., die in 59,1 % im Blut oder Liquor von multiple-Sklerose-Kranken Mykobakterien nachweisen konnten). PUTNAMs Theorie der erhöhten Thrombosebereitschaft wurde unter anderem von FELDMANN 235 u. Mitarb.

widerlegt; eher scheint eine erhöhte Gefässdurchlässigkeit der Blut-Liquorschranke eine Rolle zu spielen (SCHRADER 747 und WEISE). Die bisher mitgeteilten Befunde, dass es sich bei dem primären Erreger der multiplen Sklerose um ein Virus handeln könne, konnten bei experimenteller Nachprüfung von E. und H. PETTE 606 nicht bestätigt werden. Auch die Vermehrung der Gamma-Globuline im Liquor kann nach PETTE 603-606 u. Mitarb. nicht als sicheres Kriterium für einen entzündlichen Prozess angesehen werden, sondern ist auch bei einer neuro-allergischen Genese der multiplen Sklerose zu erwarten. Am meisten spricht noch für die von H. PETTE 607 1942 aufgestellte These von der Neuroallergie, die besagt, dass "als Ort der Auswirkung einer Gewebsantigen-Antikörper-Reaktion im Nervensystem die weisse Substanz anzusehen ist". Obwohl bei der multiplen Sklerose in der Hälfte der Fälle Antikörper, vermutlich "Autoantikörper gegen hirneigene Lipide" (ROEMER 649 u. Mitarb.) nachweisbar sind (FRICK 257, ROEMER 548, 649 u. Mitarb., SCHILD 711 u. Mitarb., SCHRADER 746 u. Mitarb.), wird die Bedeutung der Hirnautoantikörper heute nicht mehr sehr hoch veranschlagt (FRICK 257, 258, 261). Untersuchungen bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (KABAT 399 u. Mitarb., MATULAY 534 u. Mitarb., FRICK 274 u. Mitarb.) ergaben eine Zunahme der Gamma-Globuline im Liquor, die -wie FRICK 274 u. Mitarb. mit j^{131} -markiertem Gamma-Globulin aufzeigen konnten- intrathekal entstehen; Antikörper gegen Hirngewebe konnten auch bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis ausgeschlossen werden. Ebenso wie PETTE, E. 606 u. Mitarb. sieht FRICK 274 die Gamma-Globulinproduktion im Liquorraum nicht als Beweis für die infektiöse Genese der multiplen Sklerose, sondern als Ausdruck eines immunologischen Abwehrvorganges wie bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis an. Es ist nicht ausgeschlossen, dass verschiedene ätiologische Faktoren eine unter dem Bilde der multiplen Sklerose verlaufende Erkrankung verursachen können. Insofern spricht SCHRADER 774 "mit BODECHTEL von der multiplen Sklerose als von einem Formenkreis im einzelnen unbekannter Entmarkungsprozesse".

Im Mittelpunkt der pathologisch-anatomischen Veränderungen stehen diskontinuierlich ausgebreitete Entmarkungsherde verschiedenen Alters im Grenzgebiet zwischen Mark und Rinde des Grosshirns und im Inneren der Hirnsubstanz und an den inneren und äusseren Oberflächen des Gross- und Kleinhirns (SCHRADER 774, PETERS 594, NOETZEL 565). Im akuten Stadium finden sich auch Infiltrationen und ödematöse Schwellungen der Hirnhäute. PETERS 597 fand ebenfalls fast regelmässig eine starke Beteiligung der Meningen, die sich in meist fleckförmigen entzündlichen Erscheinungen äusserten. Histologisch zeigt sich im akuten Stadium immer eine entzündliche Reaktion des Gewebeapparates des Gefässbindegewebes als lympho- und plasmazelluläre perivaskuläre Infiltration (PETERS 597, PETTE 610 u. Mitarb., SCHRADER 774, NOETZEL 565). FOG 249, 250 fand in den Herden bei der multiplen Sklerose ebenfalls manch-

mal Plasmazellen und Lymphozyten aber keine Infiltrate wie bei der experimentellen disseminierten Encephalomyelitis. In den Herden ist ein völliger Zerfall der Markscheiden zu erkennen, die Achsenzylinder werden nur teilweise zerstört und auch die Ganglienzellen werden nur partiell geschädigt. In etwas älteren Herden ist eine perivenöse Entzündung der kleinsten Gefäße (E. PETTE 696 u. Mitarb.) und eine mehr oder weniger ausgeprägte Gliareaktion bis zum Gliafasersersatz oder zystischen Zerfall der Herde zu erkennen. Die Entmarkung ist nach SPIELMEYER 770 die einzig mögliche Antwort der weissen Substanz auf alle Arten von Noxen, die Gliaproliferation und die Veränderungen an den Axonen und Ganglienzellen werden als sekundär aufgefasst (PETERS 592). Im Mittelpunkt der Entmarkungsherde stehen Gefäße; der unterschiedliche histologische Aufbau zwischen zentralen und peripheren Plaques ist durch die unterschiedliche Neuroglia bestimmt (FOG 250). Nach den pathologisch-anatomischen Gegebenheiten sind bei allen in der Nähe der Blut-Liquorschranke sich abspielenden Entmarkungsprozessen ausgeprägte Veränderungen im Liquor zu erwarten, andererseits kann bei der nicht so häufigen Lokalisation der Herde fern von den inneren und äußeren Oberflächen des Zentralnervensystems ein völlig normaler Liquor gefunden werden.

Die Diagnose der multiplen Sklerose wird im Anfangsstadium fast immer und oft auch im weiteren Verlauf dadurch erschwert, dass es kein spezifisches Einzelsymptom und keine für die Diagnose spezifische Untersuchungsmethode gibt (OPENHEIM 574, SCHRADER 743, 744). Das klinische Bild wird gekennzeichnet durch Schübe und Remissionen und die willkürliche Kombination neurologischer und psychischer Symptome wie der temporalen Abblässung der Papille als Folge einer retrobulbaren Neuritis, fehlender Bauchhautreflexe und spastischer Zeichen (Symptomentrias nach MARBURG 523), des Nystagmus, Störungen der Motilität, des Tonus und der Eigenreflexe der Muskeln, staktischer Phänomene und Intentionstremor, Ausfallserscheinungen der Sensibilität, vegetative Störungen, cerebrale Anfälle und Kopfschmerzen als Reizerscheinungen der motorischen Rinde und der Hirnhäute, der Euphorie und der Demenz (SCHRADER 743, 744, W. SCHEID 763). Andere neurologische Erkrankungen können nachgeahmt werden, den Formenreichtum teilt die multiple Sklerose aber mit keiner anderen Krankheit.

Elektrophoretische Untersuchungen des Serums bei der multiplen Sklerose ergeben eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Alpha₂- und Gamma-Globuline bei normalen oder leicht erhöhten oder verminderten Beta-Globulinen (FRICK 257, SAIFER 658 u. Mitarb., GEINITZ 287 u. Mitarb., DANIELCZYK 169 u. Mitarb., ROBOZ 643 u. Mitarb., VOLK 827 u. Mitarb., NEUMAYER 560 u. Mitarb., BAUER 53 u. Mitarb.); diese meist während eines Schubes beobachtete Dysproteinämie fassen SCHRADER 745 u. Mitarb. als ein humorales Entzündungszeichen auf, das einer akuten Stresssituation nach SELYE entspricht. BAUER 53 und HEITMANN halten diese elektrophoretischen Verän-

derungen und das Verhalten der proteingebundenen Lipide und der proteingebundenen Kohlenhydrate (SCHWARZ 755) nicht für diagnostisch verwertbar. Auch PLUM 621 und FOG, die ähnliche Resultate erzielten, sehen keine Beziehung zwischen dem Serumpherogramm und dem Krankheitsstadium. In Ergänzung der klinischen Symptomatik glauben SCHRADER 745 und KNEDEL durch die Anwendung der Immunelektrophorese des Serums akute Schübe der multiplen Sklerose früher erfassen zu können; bei immunoelktrophoretischen Untersuchungen fanden sie in einem Teil ihrer Fälle eine Vermehrung des Alpha₂M-, Beta₃A- und Beta₂M-Globuline und der Glykoproteide des Alpha-Globulinbereiches.

Eine grössere Bedeutung hat unter den klinischen Laboratoriumsmethoden die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis erlangt. In 75-85 % der untersuchten Liquores fand DEMME 174 pathologische Veränderungen, nur selten ermöglichen sie aber einen Rückschluss auf die Akuität und den Verlauf des Entmarkungsprozesses (DEMME 174, H.H.MEYER 542). Die Ausprägung des Liquorbefundes ist vor allem von der Lage der Herde zu den liquorführenden Räumen abhängig (W.SCHEID 703). Nach H.H.MEYER 542 wird der Wert der Liquordiagnostik für die differentialdiagnostische Abgrenzung der multiplen Sklerose dadurch herabgemindert. Im Durchschnitt finden sie aber bei den akuten Formen und im Schub häufiger Liquorveränderungen, insbesondere eine stärkere Pleocytose (H.PETTE 610 u.Mitarb.). Nach SCHALTENBRAND 682 ist eine Pleozytose, die in der Hälfte der Fälle beobachtet wird, Ausdruck einer Beteiligung der Meningen, die nur selten vermisst wird (PETERS 597). Im akuten Stadium herrschen Lymphozyten und Plasmazellen vor (VOSS 830, SCHRADER 774). mitunter werden aber auch bis zu 10 % neutrophile Granulozyten beobachtet (SAYK 678, SAYK 679 u.Mitarb.). Bei chronischen Encephalomyelitiden sind retikuläre und typische Plasmazellen (bis zu 39 %) gefunden worden, die im normalen Liquor nicht vorkommen (BISCHOFF 76, 77). Als obere Grenze für die Pleozytose bei der multiplen Sklerose gibt SCHRADER 773 100/3 Zellen an. Nach BISCHOFF 77 zeigt das Vorkommen von Plasmazellen bei geringer Zellvermehrung oder bei normaler Zellzahl den Krankheitsprozess an den weichen Hirnhäuten auf, zumal die Mehrzahl der übrigen neurologischen Krankheiten mit positivem Plasmazellnachweis ausgeprägte Zellvermehrungen zeigen. In der Hälfte der Fälle wird eine Vermehrung des Gesamteiweissgehaltes festgestellt, oft ist aber eine Annäherung des KAFKAschen Eiweissquotienten an 1,0 die einzige Liquorveränderung (H.H.MEYER 542). Abgesehen von adhäsiven Meningitiden oder anderen Komplikationen übersteigt der Eiweissgehalt im Liquor kaum jemals 2,7 KAFKA-Einheiten oder 60 mg% (WEISE 849 und SCHRADER), 3 KAFKA-Einheiten (DEMME 174) oder 4 KAFKA-Einheiten (BAUER 43). Einige Male sind höhere Gesamteiweisswerte beschrieben worden. SEUBERLING 760 fand einmal 512 mg% Eiweiss im Liquor bei multipler Sklerose, er suchte die Erklärung dafür in arachnitischen Verwachsungen

(ebenso SCHALTENBRAND 682). LOTMAR 492 hat eine multiple Sklerose mit 277 mg% Gesamteiweissgehalt im Liquor beschrieben, bei der pathologisch-anatomisch arachnitische Verwachsungen ausgeschlossen werden konnten. Eine Mitteilung über 3 Beobachtungen (333 mg%, 630 mg% und 825 mg%) stammt von DOWZENKO 205 u. Mitarb. Sie weisen nach, dass diese Liquorveränderungen nicht die Folge von arachnitischen Verwachsungen oder anderen Komplikationen sind, sondern "vom eigentlichen Krankheitsprozess der multiplen Sklerose abhängen".

Die Kolloidreaktionen bei der multiplen Sklerose sind wie die anderen Liquorveränderungen unspezifisch (SCHRADER 744). Am häufigsten werden unvollständige Ausfällungen im Anfangsteil der Goldsol- oder Mastixkurve beobachtet (SCHRADER 743, 744, H. H. MEYER 542). DEMME 174, DIBBERN 201 u. Mitarb. und GAUPP 282 u. Mitarb. sehen die albumino-kolloidale Dissoziation als besonders charakteristisch an für das Frühstadium der multiplen Sklerose. FREEDMAN 255 und MERRIT halten eine leichte Pleozytose, eine pathologische Kolloidkurve und einen normalen oder leicht erhöhten Gesamteiweissgehalt für typisch; nach MERRIT 538 zeigt der Liquor bei der multiplen Sklerose in 28 % eine Pleozytose, in 24 % einen erhöhten Eiweissgehalt und in 47 % eine pathologische Goldsolkurve. BAUER 43 fand bei der akuten Form der multiplen Sklerose eine Pleozytose in 25 %, eine Eiweisserhöhung in 18,8 % und eine pathologische Mastixkurve in 63 %; bei der chronischen Form betrug die Werte für die Pleozytose 13,4 %, für die Eiweisserhöhung 25,3 % und für die pathologische Mastixreaktion 69 %. Ein für die multiple Sklerose pathognomonisches Liquorsyndrom wird allgemein vermisst (SCHUMACHER 753, SCHRADER 744, FOG 250). Das Vorkommen irgendwelcher Liquorveränderungen gestattet jedoch, die uncharakteristischen Beschwerden des Initialstadiums von nicht organisch begründeten Beschwerden abzugrenzen. Neben anderen Diagnosehilfen wie zum Beispiel der relativ erhöhte Gehalt des Liquors an Cholesterinestern (GREEN 316 u. Mitarb.) sind insbesondere zahlreiche liquorelektrophoretische Untersuchungen angestellt worden, um die Diagnose multiple Sklerose mit einer Laboratoriumsmethode zu untermauern.

Die ersten Mitteilungen über elektrophoretische Untersuchungen des Liquors bei der multiplen Sklerose berichten über Ergebnisse mit der Tiseliusapparatur oder Mikroelektrophoreseapparaturen. KABAT 396, 397 u. Mitarb. fanden einen Anstieg der Gamma-Globuline im Liquor gleichzeitig mit einem Ausfall der Goldsolreaktion. Seine an wenigen Patienten gefundenen Ergebnisse konnte er 1950 mit einer immunologischen Methode bestätigen (KABAT 394 u. Mitarb.), bei dieser Untersuchung waren in 85 % die Gamma-Globuline erhöht. K. F. SCHEID 697 u. Mitarb. fanden ebenfalls Gamma-Globulinerhöhungen, die sie als "Gamma-globulinöse Transsudation" deuteten. WALLENIUS 842 sah bei der multiplen Sklerose auch vorwiegend vermehrte Gamma-Globuline. Nur LABHART 458 u. Mitarb. konnten diese Befunde nicht bestätigen.

Diagnostisch verwertbare, wenn auch nicht untereinander vergleichbare Befunde erbrachte erst die Einführung der Papirelektrophorese in die Liquordiagnostik. Als Ausdruck der albumino-kolloidalen Dissoziation zeigte sich in den Untersuchungen von BAUER 40 ein reiner Gamma-Typ im Liquorpherogramm; neben dem am häufigsten vertretenen Gamma-Typ fand BAUER 40 auch zweimal reine Beta-Typen und einmal einen Alpha-Typ mit einer Vermehrung der Tau-Fraktion; ein Mischpherogramm wurde nur ganz selten beobachtet, diesem Befund wurde geradzue eine differentialdiagnostische Bedeutung beigemessen. Über hohe Gamma-Globulinwerte, die fast dem Albumin gleichkommen, berichtete STEGER 784. Er erklärt diese Befunde nicht allein durch elektiven Durchtritt der Gamma-Globuline durch die Blut-Liquorschranke (wie K.F. SCHEID 697 u.Mitarb.), sondern vermutet, dass die Gamma-Globuline zum Teil aus dem Gehirneiwiss stammen. Gestützt wird diese Vermutung durch die bei der multiplen Sklerose häufig gefundene zweite Gamma-Globulinfraktion, die hinter der ersten Fraktion wandert. Auch mit der Zinksulfatfällung im Liquor wurden bei der multiplen Sklerose erhöhte Gamma-Globulinwerte gefunden (ROBOZ 641 u.Mitarb.). Bei Nachuntersuchungen an einer grösseren Patientenzahl und beim Vergleich mit anderen neurologischen Erkrankungen fanden ROBOZ 643,644 u.Mitarb., dass die Gamma-Globuline bei der multiplen Sklerose statistisch signifikant vermehrt sind und dass sich daraus differentialdiagnostische Anwendungen ermöglichen lassen. YAHR 879 u.Mitarb. fanden Gamma-Globulinvermehrungen bei 66,5 % der multiplen Sklerose. Die Kombination von Serum- und Liquoruntersuchung liessen VOLK 827 u.Mitarb. den Ausdruck "Protein-Profil" prägen, die Veränderungen des Protein-Profiles im Verlauf der multiplen Sklerose waren aber nur in 3 Fällen, die sich klinisch rasch verschlechterten, charakteristisch. Bei einer späteren Untersuchung zeigten 93 % von 41 Patienten eine mit der Ninhydrinmethode festgestellte signifikante Veränderungen im Serum und im Liquor (VOLK 829 u.Mitarb.). Mit der Elektrophorese des Liquores beobachtete KNAPP 431 bei der multiplen Sklerose höchste Gamma-Globulinwerte, die die Normgrenze übersteigen, in 70 % der untersuchten multiplen Sklerosen, ZIEGLER 885 u.Mitarb. sahen sie in 73 %, BERGMANN 66 u.Mitarb. sogar in 78 %. Entsprechend der Weite der Vertrauensgrenzen sah BAUER 43 erhöhte Gamma-Globuline in 50 % oder 84 % von 85 Patientenliquores und in 11 % der zugehörigen Seren. DELANK 166 sieht die Vermehrung der Gamma-Globuline im Liquor als die häufigste Liquorveränderung der multiplen Sklerose an, eine Spaltung der Gamma-Globuline fand er aber nicht häufiger als im normalen Liquor (im Gegensatz zu STEGER 784). Im Verlauf des Entmarkungsprozesses war aber keine Beziehung der Liquor-Gamma-Globulinvermehrung zu dem klinischen Bild zu erkennen, insbesondere war während der klinischen Besserung nach einem Schub kein Gamma-Globulinabfall zu erkennen. Über isolierte Gamma-Globulinerhöhungen im Liquor bei der multiplen Sklerose haben auch R.M. SCHMIDT 721 und PRESS 625

berichtet. PRESS 625 vermutet eine Produktion der vermehrten Gamma-Globuline im Zentralnervensystem, da die anderen Fraktionen im Liquor nicht annähernd so erhöht sind; andererseits kann aber auch eine erhöhte selektive Durchlässigkeit für Gamma-Globuline aus dem Blut bestehen, wie sie für den Übertritt von Antikörpern aus dem Blut in die Milch bekannt ist.

ROBOZ 645 u. Mitarb. dehnten ihre Studien auf ganz frische und sehr alte multiple Sklerosen aus; auch hier waren die Gamma-Globulinwerte übereinstimmend erhöht. VOLK 829 u. Mitarb. erweiterten ihre Untersuchungen ebenfalls und bestätigten sie an Hand eines grösseren Materials. In 85 % von 166 Liquores fand A. HOFMANN 370 eine Gamma-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm bei multipler Sklerose. In zwei Fällen wies das Liquorpherogramm einen erhöhten Beta-Globulinwert auf. In 15 % liess sich keine Gamma-Globulinvermehrung aufzeigen, HOFMANN 370 und HOFMANN 371 u. Mitarb. weisen daraufhin, dass es sich dabei um akute oder "ausgebrannte" multiple Sklerosen handelt, die benso wie eine "ausgebrannte" Lues durch einen Antikörperschwund charakterisiert seien. Von 19 akut schubweise verlaufenden multiplen Sklerosen hatten bei einer Untersuchung von BAUER 44 17 eine Gamma-Globulinvermehrung im Liquor, von 17 chronisch progredienten Formen nur 12 und von 4 chronisch-stationären multiplen Sklerosen keine. Bei den akuten und chronischen progredienten ergab sich je 3mal eine Gamma-Globulinvermehrung im Serum. Im Gegensatz zur isolierten Gamma-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm konnte BAUER 50 bei der Analyse der Aminosäurezusammensetzung des Liquors bei der multiplen Sklerose keine charakteristischen Unterschiede gegenüber den normalen Befunden erfassen. YAHR 880 u. Mitarb. stellten nun fest, dass die Vermehrung der Gamma-Globuline dem Grad der Erkrankung parallel geht, sie nehmen an, dass die Gamma-Globuline teilweise aus dem Zentralnervensystem stammen. Zur gleichen Zeit berichteten auch LEMMEN 482 u. Mitarb. über erheblich erhöhte Gamma-Globuline im Liquorpherogramm. Die Differentialdiagnose zwischen der multiplen Sklerose und einer degenerativen Erkrankung wird mit dem von SCHINKO 715 u. Mitarb. eingeführten Gamma-Quotienten, dem Verhältnis zwischen dem Gamma-Globulingehalt im Liquor und dem Gamma-Globulingehalt im Serum, erleichtert; bei einem gegebenen Gamma-Quotienten kann die Wahrscheinlichkeit für die eine oder die andere Krankheitsgruppe abgelesen werden. Mit der Herkunft der vermehrten Gamma-Globuline haben sich mehrere Forscher beschäftigt (MATULAY 534 u. Mitarb., STEGER 788, FRICK 272 u. Mitarb., FIELD 239 u. Mitarb.). STEGER 788 hält eine aktive Produktion aus den Meningen für wahrscheinlich, FRICK 272 u. Mitarb. haben mit radioaktiv markiertem Gamma-Globulin die liquoreigene Produktion beweisen können. FIELD 239 u. Mitarb. haben daraufhingewiesen, dass die erhöhten Gamma-Globuline nicht sämtlich Antikörper gegen Hirngewebe sind. VAN SANDE 669, 674 u. Mitarb. haben bei der multiplen Sklerose im Liquorpherogramm sowohl Gamma- als auch

Beta-Globulinvermehrungen gesehen, möglicherweise handelt es sich bei den vermehrten Gamma-Globulinen zum Teil um abnorme Proeiene. R. M. SCHMIDT 731 u. Mitarb. fanden bei schubweisem Verlauf und ebenso bei chronisch fortschreitender multipler Sklerose übereinstimmend Gamma-Globulintypen im Elektropherogramm und Gesamteiweisswerte unter 50 mg%, ein geringer Unterschied zwischen den beiden Verlaufsformen bestand darin, dass bei den akuten Formen der Linkstyp in der Mastixkurve häufiger war. Da eine wesentliche Gamma-Globulinerhöhung im Serum vermisst wird, vermuten R. M. SCHMIDT 731 u. Mitarb. ebenfalls eine zerebrale lokalisierte Antikörperbildung bei der multiplen Sklerose.

FEUDEL 237 und KNAPP sahen bei 9 von 14 multiplen Sklerosen einen Gamma-Globulintyp im Liquorpherogramm; 4mal ergab sich eine Kombination eines Mischpherogramms mit einer Erhöhung der Alpha-, Beta- oder Gamma-Globuline. Die hohen Gamma-Globulinwerte, die KARCHER 417 u. Mitarb. im Liquor der multiplen Sklerose gefunden hatten, wurden von ihnen als meningealer Herkunft gedeutet. Ebenso wie VAN SANDE 669 u. Mitarb. berichteten OKINIKA 571 u. Mitarb. über einen Anstieg der Gamma- und Beta-Globuline bei der multiplen Sklerose, während in der akuten Phase einer experimentellen allergischen Enzephalomyelitis nur die Beta-Globuline ansteigen, eine Erhöhung der Gamma-Globuline jedoch während Remissionen zu beobachten waren. VYMAZAL 837 u. Mitarb. sahen Gamma-Globulinvermehrungen in 90 % der Liquorpherogramme bei multipler Sklerose, wobei oft der Gesamteiweissgehalt völlig normal war. In den beiden Beobachtungen von DOWZENKO 205 u. Mitarb., in denen das Liquoreiweiss erheblich höher war, wiesen die Gamma-Globuline ebenfalls hohe Werte auf. Bei allen Formen der multiplen Sklerose fanden SCHINKO 716 u. Mitarb. eine Gamma-Globulinerhöhung in 85 % der untersuchten Liquores; BAUER 53 u. Mitarb. sahen die Gamma-Globulinvermehrungen in 63 % oder in nur 55 %, wenn die Vertrauensgrenzen auf $M \pm 3$ erweitert und die differentialdiagnostische Sicherheit vergrößert wurde. Bei den erweiterten Vertrauensgrenzen waren die Gamma-Globuline in 64 % der schubförmigen multiplen Sklerose und in 50 % der chronischen multiplen Sklerose erhöht. Bei anwendung der üblicherweise verwendeten Vertrauensgrenzen von $M \pm 2$ betragen die Zahlen 55,9 % bei der akuten und 73,7 % bei der chronischen Verlaufsform. Ausserdem sahen BAUER 53 u. Mitarb. bei beiden Formen der multiplen Sklerose eine relative Vermehrung der Alpha₁-Globuline. Bei Zunahme des Eiweissgehaltes wird die Mastixkurve pathologisch, die Liquorelektrophorese wird scheinbar normaler, da bei einer Schrankenstörung die Albuminzufuhr eine Vermehrung der Gamma-Globuline verdeckt. Nach BAUER 53 u. Mitarb. ist die Mastixkurve ein empfindlicher Indikator eines pathologischen Prozesses, die pathologische Vermehrung der Gamma-Globuline aber ein eindeutiges Kriterium der entzündlichen Erkrankung, beispielsweise einer multiplen Sklerose. In einer Studie über die Gamma-Globulinerhö-

hung teilten MATIAR 528 u. Mitarb. mit, bei der multiplen Sklerose nur Gamma-Globulinvermehrungen bis zu 50 % gesehen zu haben. Zwei verschiedene abnorme Gamma-Globulinfraktionen haben KUTT 454 u. Mitarb. beobachtet, eine trat fast ausschliesslich in der akuten Phase der multiplen Sklerose auf. Eventuell abnorme Gamma-Globuline glaubt auch VAN SANDE 674 bei der multiplen Sklerose gefunden zu haben. In 17 von 24 Liquoruntersuchungen sahen VAN SANDE 674 u. Mitarb. eine signifikante Gamma-Globulinvermehrung, nebenbei auch im Agarpheroogramm (siehe unten). Da bei der multiplen Sklerose die Vermehrung der Gamma-Globuline den wichtigsten Pherogrammbefund darstellt, sind wiederholt auch andere als die elektrophoretische Methode herangezogen worden, um die Gamma-Globulinvermehrung rasch zu erfassen. Mit einer kolorimetrischen Methode haben PAPADOPULOS 579 u. Mitarb. die Gamma-Globuline und den Gesamteiweissgehalt bestimmt; bei der multiplen Sklerose fanden sie im Liquor ein erhöhtes Verhältnis der Gamma-Globuline zu den Gesamtproteinen. Mit einer modifizierten Methode nach ROBOZ bestimmte HANOK 338 das Liquor-Gamma-Globulin und das Gesamteiweiss und fand bei der multiplen Sklerose erhöht. Die meisten Arbeiten benutzen aber die Liquorelektrophorese (CAGLIERIS 121 u. Mitarb., BRONSKY 106 u. Mitarb.). PLUM 621 und FOG fanden keinen Zusammenhang zwischen der Serum- und der Liquorelektrophorese bei der multiplen Sklerose; feine Gamma-Globulinvermehrung stellten sie in 65 % der multiplen Sklerose fest, eine pathologische Goldsolreaktion nur in 30 %. IVERS 386 u. Mitarb. fanden die Gamma-Globulinerhöhung in 67 %, und zwar in 54 % der nicht mit Remissionen einhergehenden multiplen Sklerose und in 77 % von 144 typischen mit Remissionen und Schüben verlaufenden Fällen. Die Gamma-Globulinvermehrung wird nur als diagnostische Hilfe angesehen, nicht als ein für die multiple Sklerose spezifischer Befund. Ein Eiweissgehalt im Liquor über 100 mg% und ein normaler oder nur leicht erhöhter Gamma-Globulinwert sprechen nach Ansicht der Autoren gegen eine multiple Sklerose. Beim ersten Schub der multiplen Sklerose sahen SCHINKO 717 u. Mitarb. normale Gamma-Globulinverhältnisse im Liquor. Im ersten Jahr der Erkrankung zeigt sich ein Anstieg der Gamma-Globuline, die ungefähr 20 Jahre gleich hoch bleiben, danach kommt es zu einem allmählichen Abfall der Gamma-Globuline. Nur während des ersten Schubes ist eine differentialdiagnostische Hilfe von der Liquorelektrophorese nicht zu erwarten, danach ist eine Abgrenzung gegen degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems mit dem Liquorpheroogramm möglich.

Während einer Remission und bei erfolgreicher Cortisonbehandlung haben SCHINKO 717 u. Mitarb. einen Abfall der Liquor-Gamma-Globuline und einen Anstieg der zuvor leicht erniedrigten Serum-Gamma-Globuline beobachtet. BELANGER 57 u. Mitarb. fanden bei der multiplen Sklerose ein erniedrigtes Verhältnis der Beta- zu den Gamma-Globulinen im Liquor; dieses Verhältnis kann durch eine Corticosteroidbehandlung wieder normalisiert werden. Auch GOLD-

STEIN 296 u. Mitarb. sahen nach intrathekalen Prednisolongaben einen Abfall der erhöhten Gamma-Globuline, bei oraler Anwendung sahen sie keine Wirkung auf den Gamma-Globulingehalt. Intrathekale Applikation von gereinigtem Tuberkulin hingegen erzeugt einen Anstieg der Alpha₁- und Gamma-Globulinfraktion (GAVRILESCO 285 u. Mitarb.).

HABECK 328 hat die Gamma-Globulinvermehrungen bestimmten Kolloidkurventypen zugeordnet; der akuten multiplen Sklerose kommt der kolloidfällende Gamma-Globulintyp zu, der Gamma-Übergangstyp (in der Goldsolreaktion geringgradige Ausfällung mit breiter Fällungszone) der klinischer Besserung. R. M. SCHMIDT 722-724 beobachtete bei 13 akuten und chronischen multiplen Sklerosen einen Gamma-Globulintyp im Liquorpherogramm, bei 3 Fällen einen Beta-Globulintyp; bei diesen 16 Liquoruntersuchungen waren die anderen Reaktionen, insbesondere die Kolloidreaktionen und der Gesamteiweißgehalt unauffällig. Solche "maskierten Liquorbefunde" erhob R. M. SCHMIDT 724 bei der multiplen Sklerose in 16 von 66 Untersuchungen. In einer anderen Untersuchung fand R. M. SCHMIDT 722 bei der chronischen und akuten multiplen Sklerose ausschliesslich eine isolierte Gamma-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm und in fast 3/4 aller Fälle einen Linkstyp in der Mastixkurve und eine zweite Schutzzone in der Salzsäure-Collargol-Reaktion. Als Ausdruck der isolierten Gamma-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm zeigte der übrige Liquorbefund eine albumino-kolloidale Dissoziation. Unter den multiplen Sklerosen mit proteino-cytologischer Dissoziation beobachtete R. M. SCHMIDT 724 sechs chronische Formen, davon vier Gamma-Globulintypen und zwei normale Liquorpherogramme. Bei akut entzündlichen oder mit Schüben verlaufenden Formen fanden auch CERVOS-NAVARRO 130 und MATIAR häufiger und ausgeprägter Gamma-Globulinerhöhungen. In 2/3 aller sicher diagnostizierten multiplen Sklerosen stellte LOWENTHAL 496 eine Gamma-Globulinvermehrung fest, in den Fällen, in denen die Diagnose zweifelhaft blieb, fand sich dieselbe Pherogrammveränderung nur in 1/3. Einen Liquor mit albumino-cytologischer Dissoziation konnte er nur einmal beobachten. SCHAPIRA 692 u. Mitarb. haben in 88 % von 81 multiplen Sklerosen eine Gamma-Globulinerhöhung festgestellt; chronische Verlaufsformen gingen in 93 % mit erhöhten Gamma-Globulinwerten im Liquorpherogramm einher, erste Stadien in 83 % und Exazerbationsstadien in 67 %. Im Initialstadium zeigte nur die Hälfte aller Liquores einen pathologischen klassischen Liquorbefund, 10 von 12 Liquorpherogrammen wiesen hingegen eine Gamma-Globulinvermehrung auf. Auch HARTER 341 u. Mitarb. fanden bei der multiplen Sklerose häufiger eine Gamma-Globulinerhöhung als bei anderen neurologischen Erkrankungen. Erheblich erhöhte Gamma-Globulinwerte im Liquor haben vor kurzem auch GREENHOUSE 317 u. Mitarb. in 12 von 15 multiplen Sklerosen beschrieben.

ROBOZ 646 u. Mitarb. fanden bei der multiplen Sklerose einen signifikanten Anstieg der Glykoproteide, während BAUER 43, 45 nur bei akut fort-

schreitender multipler Sklerose einen Anstieg der an die Alpha₁-Fraktion gebundenen Kohlenhydrate feststellen konnte. Ein erhöhtes Verhältnis der Glykoproteide zu den anderen Proteinen für die Alpha₂-Fraktion des Liquors hat FRICK 265 bei der multiplen Sklerose beschrieben; eine Beta- oder Gamma-Lipidfraktion sah er unter 29 akuten multiplen Sklerosen nur einmal, unter 28 chronischen Verlaufsformen siebenmal.

Im Agarpheroogramm des Liquors bei der multiplen Sklerose steht ebenfalls die Gamma-Globulinvermehrung im Vordergrund der pathologischen Erscheinungen (VAN SANDE 672 u. Mitarb.), LATERRÉ 477 u. Mitarb. fanden mit der Agarelektrophorese von 96 multiplen Sklerosen den Gamma-Globulintyp in 85 %, in 10 % zeigte sich ein normales Pherogramm. R. M. SCHMIDT 727 konnte bei der multiplen Sklerose im Agarpheroogramm 4 Gamma-Globulinbanden darstellen, von denen die Gamma₃-Fraktion am deutlichsten hervortritt. Neben der Gamma-Globulinvermehrung bemerkte er eine Zunahme der Beta-Tau-Globulingruppe. LOWENTHAL 497 fand hingegen im Bereich der Alpha- und Beta-Globuline keine Veränderungen, aber einen deutlichen Konzentrationsanstieg der meisten Gamma-Globulinfraktionen, besonders der Gamma₂- und Gamma₃-Globuline, weniger der Gamma₄- gelegentlich aber sogar der Gamma₀-Globuline. Die sehr langsam wandernden Fraktionen zeigten nur selten einen Konzentrationsanstieg. Sehr oft waren aus dem Bereich der Gamma₂- bis Gamma₃-Globuline zwei Fraktionen gleichzeitig erhöht. Bei Patienten mit einer alleinigen retrobulbären Neuritis war nur die Gamma₃-Globulinfraktion deutlich erhöht. Nach den Mitteilungen von CLAUSEN 140 u. Mitarb. ist bei der multiplen Sklerose besonders die Konzentration der Gamma₄-Globuline, aber auch der Gamma₁- bis Gamma₃-Globuline erhöht bei in allen Fällen normalem Gesamteiweißwert. Auch über die Anwendung immunologischer und immunophoretischer Untersuchungen des Liquors bei der multiplen Sklerose sind Berichte veröffentlicht worden. FRICK 262, FRICK 270 u. Mitarb. haben ein besonderes Gamma-Globulin bei der multiplen Sklerose darstellen können. Auch CLAUSEN 137, 138 u. Mitarb. haben über vermehrte Gamma-Globulinbanden berichtet. BOUDIN 100 u. Mitarb. fanden mit der immunoelektrophoretischen Methode ausser bei der Polyradiculoneuritis bei der multiplen Sklerose eine deutliche Beta₁-Lipoproteinbande. DENCKER 189 u. Mitarb. sahen in 85 % der multiplen Sklerose ein pathologisches Immunopheroogramm des Liquors. 16 von 22 Patienten zeigten eine Erhöhung des anodischen Teils der 7S-Gamma-Globulinlinie, in sechs Liquores liess sich die Gamma_x-linie darstellen. Bei 15 Patienten wurden Fraktionen gefunden, die normalerweise nicht oder nur in sehr geringer Konzentration im Liquor anzutreffen sind: das Beta₁-Lipoprotein, das Beta_{2x}-Globulin und Fibrinogen; diese Proteine werden bei anderen Erkrankungen wie Tumoren oder Entzündungen aber häufig angetroffen. Nur drei Patienten wiesen ein unauffälliges Immunopheroogramm des Liquors auf. McPHERSON 513 u. Mitarb. konnten in immunoelektrophoretischen Studien mit Serum gegen menschlichen Li-

quor eine grössere und eine kleinere Gamma-Globulinbande darstellen, wobei diese beiden Banden bei der multiplen Sklerose langsamer wandern als normalerweise die grössere Gamma-Globulinbande. COLOVER 147 u. Mitarb. konnten diese Ergebnisse bestätigen. Diese "besonderen" Globuline, die von einigen Autoren für "liquorspezifisch" angesehen werden und die wegen der niedrigen Konzentration mit der sie vorkommen als Spurenproteine (HOCHWALD 365, 366 u. Mitarb., FRICK 268) bezeichnet werden, sind an anderer Stelle ausführlich besprochen worden (siehe unter Gamma-Fraktion). Den Resultaten von FRICK 262, FRICK 270 u. Mitarb. entspricht die von LATERRE 477 u. Mitarb. beobachtete Verdoppelung der Gamma_{ss} -Linie bei der multiplen Sklerose. Auch R. M. SCHMIDT 728 sah neben einer Zunahme des anodischen Teils der Gamma-Globuline bei der multiplen Sklerose gelegentlich ein zweites Gamma-Band, das der von DENCKER 189 u. Mitarb. beschriebenen Gamma_x -Linie entspricht; im gleichzeitig angefertigten Agarpherogramm konnte er mehrere Gamma-Globulinfractionen darstellen. Nach DENCKER 183 findet sich in 60 % der multiplen Sklerose eine Vermehrung des anodischen Teils der 7S-Gamma-Globuline und in 2/3 der Fälle auch eine Vermehrung des Beta_{2A} -Globulins. Eine Vermehrung der langsam wandernden Unterfraktionen Gamma_E - und Gamma_C -Globulin wurde im Gegensatz zu den eben genannten Befunden, die auch bei Hirntumoren auftraten, nur bei der multiplen Sklerose angetroffen.

Die diffuse Sklerose

Es ergeben sich manchmal, gerade bei jüngeren Patienten, Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen einer Enzephalomyelitis disseminata und einer Form der diffusen Sklerose. Ätiologie und Pathogenese dieser Krankheit sind auch heute noch weitgehend ungeklärt, schon früh ist aber die Krankheitseinheit aufgegeben worden und ist -abgesehen von einer äusserst seltenen blastomatösen Form- eine sporadisch auftretende entzündliche Form der diffusen Sklerose (SCHILDERsche Krankheit) von verschiedenen heredo-degenerativen Verlaufsformen, die zu der Gruppe der familiären Leukodystrophien zusammengefasst werden, abgegrenzt worden (H. PETTE 610 u. Mitarb., BECKER 54, ERBSLÖH 216, W. SCHEID 703). Eine differentialdiagnostische Einordnung erlauben am ehesten noch die histologischen Befunde. Neben dem allen Formen gemeinsamen, Markscheidenzerfall der Grosshirnhemisphäre findet sich bei der entzündlichen Form der diffusen Sklerose eine dichte entzündliche Infiltration in den Gefässcheiden (H. PETTE 610 u. Mitarb.). Zu den klinisch wichtigsten Symptomen gehören die bis zur Verblödung führende organische Wesensänderung, die spastischen Lähmungen, die sich bis zur Tetraplegie und Enthirnungsstarre ausbreiten, und der rasche Visusverfall bis zur Amaurose.

Der Liquorbefund kann den Veränderungen bei der Enzephalomyelitis disseminata weitgehend ähnlich sein (H. H. MEYER 542, SCHRADER 743), ist aber

häufiger unauffällig (W. SCHEID 703). Der Gesamteiweissgehalt ist normal oder leicht erhöht, die Kolloidreaktionen zeigen Ausfällungen im linken bis mittleren Anteil der Kurve (H. H. MEYER 542, R. M. SCHMIDT 722). Im Liquorpherogramm einer diffusen Sklerose hat R. M. SCHMIDT 723 eine isolierte Gamma-Globulinvermehrung gefunden; auch die Normomastix- und Salzsäure-Kollargolreaktion waren deutlich pathologisch, der Eiweiss- und Zellgehalt des Liquors hingegen normal und auch das Serumpherogramm unauffällig. In einer anderen Mitteilung war - bei sonst ähnlichen Verhältnissen im Liquor und im Serum - die isolierte Gamma-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm noch extremer (auf 39,3 %) (R. M. SCHMIDT 722). Auch FEUDEL 237 und KNAPP haben bei ebenfalls normalem Gesamteiweissgehalt und nur gering erhöhter Zellzahl im Liquorpherogramm einer diffusen Sklerose die Gamma-Globuline auf mehr als 40 % erhöht gesehen.

Die systematischen Atrophien

Ausser der Stirn- und Schläfenlappenatrophie gehören zu den progressiven zerebrospinalen Systematrophien (PETERS 594) die Atrophien des spino-ponto-cerebellaren Systems, des extrapyramidalen Systems und des pyramidal-motorischen Systems. Es ist hier nicht der Ort, auf den Formenreichtum der systematischen Atrophien des Zentralnervensystems einzugehen, zumal diese Erkrankungen grundsätzlich nicht mit einer Störung der Blut-Liquorschranke oder mit entzündlichen Infiltrationen des Gefäss- und Bindegewebsapparates einhergehen. Wesentliche Liquorveränderungen sind nach den morphologischen Befunden nicht zu erwarten. Nach H. H. MEYER 542 spricht ein pathologischer Liquorbefund eher gegen das Vorliegen einer systematischen Atrophie. Bei der Systematrophie des Stirn- und Schläfenlappens (PICKsche Krankheit) fand er nur normale Liquorbefunde; DEMME 174 sah aber neben normalen Liquorbefunden auch gelegentlich Eiweissvermehrungen und pathologische Kolloidkurven. Bei den hereditären Systemerkrankungen des extrapyramidalen Systems, der primär degenerativen Form des Morbus PARKINSON und der chronisch progressiven Chorea (HUNTINGTON) ist der Liquor regelrecht (W. SCHEID 703, H. H. MEYER 542). Für die Chorea HUNTINGTON beschrieb DEMME 174 als Ausnahmefall einmal eine ganz geringe Globulinvermehrung, bei der Paralysis agitans fand er aber in etwa einem Fünftel seiner Fälle eine leichte Eiweissvermehrung und in einem Fall eine albumino-kolloidale Dissoziation. Ausser gelegentlich beobachteten leichten Eiweissvermehrungen (DEMME 174) ist bei den atrophisierenden Prozessen des spino-ponto-zerebellaren Systems meist ein normaler Liquor gefunden worden (H. H. MEYER 542, W. SCHEID 703). Für die Systematrophien des ersten und zweiten pyramidal-motorischen Neurons sind unterschiedliche Angaben gemacht worden. Die spastische Spinalparalyse, die progressive Bulbärparalyse und andere seltene degenerative Erkrankungen des zentralen und peripheren mo-

torischen Neurons zeigen meist normale Liquorbefunde (H.H. MEYER 542, W. SCHEID 703, DEMME 174). Bei der spinalen progressiven Muskelatrophie und bei der myatrophischen Lateralsklerose wurden in 15 % der untersuchten Liquores geringe Eiweissvermehrungen und gelegentlich ein pathologischer Ausfall der Mastixreaktion gefunden (W. SCHEID 703, ebenso DEMME 174).

Gelegentlich zeigt das Liquorpherogramm einer systematischen Atrophie eine geringe Gamma-Globulinvermehrung (SCHINKO 715 u. Mitarb.), das Verhältnis der Gamma-Globuline im Liquor zu den Gamma-Globulinen im Serum bleibt aber weitgehend normal. Bei der Untersuchung mit der Varianzanalyse konnten keine gesicherten Beziehungen zwischen dem Gamma-Globulinquotienten und der Art der degenerativen Erkrankung und zwischen dem Gamma-Globulinquotienten und dem zeitlichen Ablauf der Systematrophie festgestellt werden (SCHINKO 715, 717 u. Mitarb.). Nach MATIAR 526 und MACHETANZ 509 u. Mitarb. wiesen eine Reihe atrophisierender Systemerkrankungen eine isolierte Beta-Globulinvermehrung auf. Bei der Abgrenzung eines klinischen Bildes gegen einen spinalen raumfordernden Prozess oder gegen eine Enzephalitis disseminata spricht eine isolierte Erhöhung der Beta-Globuline für das Vorliegen einer systematischen Atrophie (ebenso FEKAS 233), in 73 % der degenerativen Erkrankungen waren die Beta-Globuline erhöht. Bei normalen Gesamteiweisswerten wiesen zwei von 9 Liquores von Patienten mit Systematrophien eine Beta- oder Gamma-Lipidfraktion auf (FRICK 265).

In sieben Liquorpherogrammen bei Chorea HUNTINGTON fand HOFMANN 370 eine erhöhte Beta-Globulinfraktion, auch bei der primär degenerativen Form des Morbus Parkinson sah er einige Male eine Beta-Globulinvermehrung. DELANK 166 stellte mit Hilfe der Liquorelektrophorese bei der HUNTINGTONschen Chorea hingegen eine Vermehrung der Alpha-Globuline fest. DE RISIO 198 u. Mitarb. fanden bei der chronisch progressiven Chorea einen erhöhten Gamma-Globulinwert. Eine Gamma-Globulinvermehrung ohne gleichzeitige pathologische Goldsolreaktion (sogenannter "stummer" Gamma-Typ) beobachtete HABECK 327, 328 in 3 von 15 Liquorpherogrammen bei der Chorea HUNTINGTON, 8mal ergab die Elektrophorese des Liquors eine Beta-Globulinvermehrung und 4mal ein normales Pherogramm. Die Beta-Globulinvermehrung glaubt HABECK 327 mit einer hypoxischen oder einer anderen Stoffwechselstörung der zentralnervösen Substanz erklären zu können.

Bei zwei elektrophoretischen Untersuchungen des Liquores bei der primär degenerativen Form des Morbus PARKINSON und bei zwei Untersuchungen bei HUNTINGTONscher Chorea konnten IVERS 386 u. Mitarb. keine Veränderungen feststellen. Die spinale Heredoataxie (FRIEDREICH) kann nach DELANK 166 gelegentlich hohe Alpha-Globulinwerte aufweisen. In zwei Fällen sahen IVERS 386 u. Mitarb. unauffällige Liquorpherogramme, auch bei 16 zerebellaren Heredoataxien konnten sie keine Veränderungen, insbesondere keine Gamma-Globulinvermehrungen feststellen. Bei der spastischen Pseudosklerose (JAKOB-CREUTZ

FELDT) sind erhöhte Beta-Globulinwerte im Liquorpherogramm und keine Gamma-Globulinerhöhungen gefunden worden (SLUGA-GASSER 763, IVERS 386 u. Mitarb.). Bei der spastischen Spinalparalyse wurden normale Liquorverhältnisse gefunden (A. HOFMANN 370), BODECHTEL 83 und SCHRADER; über zwei Ausnahmen mit geringfügigen Liquorveränderungen haben LEHMANN 479 und TARNOW berichtet).

Die myatrophische Lateralsklerose geht ebenfalls meist mit normalen Liquorbefunden einher, unter 16 Fällen fanden IVERS 386 u. Mitarb. keine Gamma-Globulinerhöhungen, LATERRE 477 u. Mitarb. sahen sie unter 12 Untersuchungen nur einmal, die übrigen Liquorpherogramme wiesen ausser einem "Verzögerungstyp" keine Veränderungen auf. Während IONASESCU 383 u. Mitarb. bei Patienten mit amyotrophischer Lateralsklerose im Serum erhöhte Gamma-Globulinwerte beobachteten, konnte LOWENTHAL 497 im Liquor nur unauffällige Papierpherogramme feststellen. Mit der Agarelektrophorese fand er aber Alpha_2 -Globulinwerte, die etwas oberhalb des Normbereiches lagen. Auch beim Morbus PARKINSON fand LOWENTHAL 497 für alle (6) Untersuchungen der Liqueures eine sonst nicht so häufige Gamma_2 -Globulinfraktion, die eine hohe Konzentration aufwies. Auch DENCKER 189 u. Mitarb. sahen bei unauffälligem Papierpherogramm im Immunopherogramm des Liquors von 3 Patienten mit progressiver Systematrophie pathologische Veränderungen (Beta_1 -Lipoprotein oder Beta_{2B} -Globulin waren darstellbar oder eine Vermehrung der Alpha_2 -Makroglobuline). HEREMANS 352 hat mit der immunoelektrophoretischen Methode bei den degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems eine besonders intensiv verlangsamte Wanderung des Transferrins, des Orosomucoids und des Alpha_1 -Antitrypsins festgestellt, die er als "Mobilitätsverschiebung" bezeichnete.

Nebenbei bemerkt, sind klassischer Liquorbefund und Liquorpherogramm bei den Muskelerkrankungen stets normal gefunden worden (DEMME 174, W. SCHEID 703, IVERS 386 u. Mitarb., MACHETANZ 509 u. Mitarb., SCHAPIRA 692 u. Mitarb.), nur LATERRE 477 u. Mitarb. fanden in zwei von 11 Liqueures ein Mischpherogramm mit Alpha-Globulinvermehrung.

Die familiäre amaurotische Idiotie (TAY-SACHS)

Von den endogen bedingten fermentativen Störungen des Zellstoffwechsels, die mit zerebralen Erscheinungen einhergehen, ist neben der Phenylketonurie die amaurotische Idiotie am besten untersucht. Dem Krankheitsprozess liegt eine Einlagerung von Glukolipoiden (sogenannte Ganglioside) zu grunde. Den neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen und der Demenz entspricht ein normaler klassischer Liquorbefund (DEMME 174). VAN SANDE 671 u. Mitarb. fanden im Liquorpherogramm keine Verschiebungen, im Serum aber einen Anstieg der Alpha_2 -Globuline und niedrige Gamma-Globulinwerte, während ARONSON 17 u. Mitarb. auch im Liquor eine deutliche Abnahme der Gamma-Globu-

line sahen, LOWENTHAL 497 dagegen bemerkte im Agarpherogramm des Liquors bei Patienten mit familiärer amaurotischer Idiotie einen Anstieg der Alpha₁-Globulinfraktion, die dem Papierpherogramm entgangen war.

Die Leukodystrophien

Zu den Leukodystrophien werden seltene familiär auftretende Erkrankungen des Hemisphärenmarkes mit einem besonderen Myelinabbau, dem wahrscheinlich eine Lipoidstoffwechselstörung zugrunde liegt, zusammengefasst (PETERS 294). Die Diagnose wird mit biochemischen Untersuchungsmethoden gestellt, danach und nach dem pathologisch-anatomischen Befund werden mehrere Typen unterschieden.

Bei den infantilen Leukodystrophien vom Typ KRABBE haben HAGBERG 335 u. Mitarb. einen Anstieg der Albumine festgestellt. LOWENTHAL 497 fand nur einen Anstieg des Gesamteiweissgehaltes, mit der Papierelektrophorese konnte er hingegen keine Veränderungen des Liquoreiweissbildes feststellen. Bei 14 Patienten aller Formen der familiären Leukodystrophie bemerkte er jedoch mit Hilfe der Agargelelektrophorese einige Besonderheiten: die Tau-Fraktion scheint erniedrigt zu Gunsten der Beta₂-Globuline und bei einigen Patienten erscheint eine Gamma₄-Globulinfraktion im Liquor und zeigt eine erhöhte Konzentration. Dies ist insofern auffällig, als diese Fraktion nur bei pathologischen Gamma-Globulinerhöhungen vorkommt, wie bei der subakuten sklerosierenden Leukoenzephalitis, der frischen Neurolues und der multiplen Sklerose.

Die Syringomyelie

Es handelt sich bei der Syringomyelie um eine von einer dysraphischen Störung ausgehende Missbildungskrankheit, die zu einer Gliafaserwucherung und zu röhrenförmiger Höhlenbildung innerhalb der grauen Substanz des Rückenmarks führt (ERBSLÖH 216). Dissoziierte Empfindungsstörungen, nukleäre Muskelatrophien und vegetativ-trophische Störungen bestimmen das klinische Bild.

Der Liquorbefund ist meist normal oder zeigt bei normaler Zellzahl eine leichte Eiweissvermehrung und geringe Ausfällung in den Kolloidreaktionen (DEMME 174b, H.H. MEYER 542, W. SCHEID 703). Ebenso wie DEMME 174 sah ERBSLÖH 216 bei der Syringomyelie ein angedeutetes Kompressionssyndrom (in 15 % der Fälle).

Mit der elektrophoretischen Untersuchung hat DELANK 166 bei der Syringomyelie erhöhte Alpha-Globulinwerte gefunden. LATERRÉ 477 u. Mitarb. sahen von vier Liquorpherogrammen dreimal ein Mischpherogramm mit einem Anstieg der Alpha-Globuline und einmal einen "Verzögerungstyp" der Gamma-Globuline. SCHINKQ 715, 717 u. Mitarb. sind in ihren Untersuchungen über den Gamma-Quotienten auf keine gesicherten Beziehungen der Pherogramm-

veränderungen gestossen. Bei 5 Patienten mit einer Syringomyelie hat LOWENTHAL 497 ein unauffälliges Papierpherogramm des Liquors erhalten. Unter vier Liquores beobachtete FRICK 265 einmal einen pathologischen Betalipoproteidtyp. Mit der Immunelektrophorese des Liquors sind gelegentlich pathologische Veränderungen festgestellt worden (DENCKER 189 u. Mitarb.). Mit der immunoelektrophoretischen Analyse fanden DENCKER 189 u. Mitarb. bei der Syringomyelie eine deutliche Beta_{2B}-Präzipitationslinie im Liquor, während Papierelektropherogramm und Gesamteiweissgehalt nicht pathologisch verändert waren.

Am Rande soll erwähnt werden, dass bei einer anderen Missbildungskrankheit, der tuberösen Sklerose (BOURNEVILLE-PRINGLE), im Liquorpherogramm eine Beta-Globulinvermehrung gefunden wurde (R.M. SCHMIDT 722).

Die Hirnatrophie

Die mit corticalem Parenchymschwund einhergehenden senilen und präsenilen Hirnatrophien sind pathologisch-anatomisch durch eine diffuse (senile Demenz und ALZHEIMERSche Krankheit) oder umschriebene (PICKsche Krankheit) Verschmälerung der Hirnwindungen und Verbreiterung der Furchen ausgezeichnet. Das Ventrikelsystem und die subarachnoidalen Liquorräume sind erweitert und anstelle des untergegangenen Hirngewebes befindet sich Liquor. Mit Hilfe der Pneumenzephalographie lässt sich der Hydrocephalus e vacuo schon zu Lebzeiten erkennen (MALLISON 521, KEHRER 424, W. SCHEID 703). Histologisch stehen die Schrumpfung und der Schwund der Ganglienzellen im Vordergrund, bei den diffusen progressiven Grosshirnatrophien ausserdem ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und senile Plaques oder Drusen (NOETZEL 565, von BRAUN-MÜHL 103). Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit und mnestiche Störungen bis zum KORSAKOW-Syndrom, aber auch differentialdiagnostisch wichtige neurologische Herdsymptome kennzeichnen das Bild (ERBSLÖH 216).

Mit der weiten Verbreiterung der Pneumencephalographie stieg die Zahl der mit einem pathologischen Pneumenzephalogramm einhergehenden psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Nicht immer lassen sich pneumenzephalographischer Befund und psychopathologische Symptomatik zum Einklang bringen, oft lässt sich im Einzelfall sogar noch nicht einmal entscheiden, ob schon ein Hydrocephalus internus oder externus oder nur eine Normvariante vorliegt. Die Untersuchung des bei der Pneumencephalographie gewonnenen Liquors war vor der Einführung der Elektrophorese wenig ertragreich, mit den klassischen Methoden liessen sich bei den Hirnatrophien meist keine oder nur geringe uncharakteristische Liquorveränderungen aufzeigen (DEMME 174, H. H. MEYER 542, DELANK 167).

Schon in der Anfangszeit der Liquorelektrophorese fiel es ESSER 222, ESSER 225, 228 u. Mitarb. auf, dass Patienten mit hohen Beta-Globulinwerten im Liquor bei der Luftfüllung einen leichten Hydrocephalus internus erkennen liessen.

ESSER 219, 221 nahm pathogenetisch einen erhöhten Abbau von Hirnsubstanz an, die Beta-Globulinfraction sah er als "cerebrogenen Anteil" der Liquoreiweisskörper an. Auch BAUER 38, 40, CICHON 132, HOFMANN 130 u. Mitarb. und zahlreiche andere Autoren beobachteten bei hirnatrophischen Prozessen Beta-Globulinvermehrungen. Im Unterschied zu den normalen Liquorpherogrammen bei atrophischen Defektsymptomen spricht die Erhöhung der Beta-Globulinwerte für ein weiteres Fortschreiten der Hirnatrophie (INESI 382 u. Mitarb.). C. SCHMIDT 719 und MATIAR haben die erste und letzte Portion des bei der Pneumenzephalographie gewonnenen Liquors elektrophoretisch untersucht. Bei der präsenilen Hirnatrophie war die erste Portion normal, die letzte zeigte eine deutliche Beta-Globulinerhöhung; die Autoren rechtfertigten die "2teilige Untersuchung" des Liquors mit der Vorstellung, dass wie bei entzündlichen Prozessen auch bei regressiven Vorgängen die Veränderungen am Ort des Prozesses am stärksten sind und dass die letzte Liquorportion in der Zusammensetzung dem zisternalen Liquor entspricht. Diese Beobachtung bestätigt DELANK 167, der bei Hirnatrophien Pherogrammveränderungen bisweilen kaum im Lumballiquor, deutlich aber in "dem aus den kranialen Räumen stammenden Liquor" feststellen konnte. Mit den klassischen Untersuchungsmethoden musste der Liquor in über 2/3 als normal angesehen werden, mit der elektrophoretischen Verfahren gelang ihm in fast 80 % die Erhebung eines pathologischen Liquorbefundes. Neben einer Verminderung der Albumine fanden sich am häufigsten Vermehrungen der Alpha- und Beta-Globuline, die wahrscheinlich durch enzephalographisch fassbare Abbauvorgänge verursacht sind. Bei der PICKSchen und ALZHEIMERschen Erkrankung waren die üblichen Liquorbefunde unauffällig, im Liquorpherogramm fand sich aber eine erhebliche Beta-Globulinvermehrung. Hirnatrophien bei einem entzündlichen Grundleiden zeigen häufig eine Gamma-Globulinvermehrung oder ein Mischpherogramm. Eine Beziehung der vorwiegenden Alpha- oder Beta-Globulinvermehrung zu den einzelnen Krankheitsbildern konnte nicht hergestellt werden. Es zeigten sich aber Korrelationen zum klinischen Verlauf: Alpha₁-Globulinvermehrungen waren ausschliesslich und Vermehrungen der Alpha₂-Globuline häufiger bei Hydrocephalusbildung mit kurzfristiger Anamnese der klinischen Symptomatik, Beta-Globulinvermehrungen und normale Pherogramme häufiger bei bereits länger andauernder klinischer Symptomatik, anzutreffen. Ein unauffälliges Liquorpherogramm kennzeichnet meist einen klinischen stationären Zustand. Zwischen der Art und der Stärke der Hydrozephalusbildung im Pneumenzephalogramm und der Intensität der Liquorveränderungen besteht keine Beziehung, wohl aber zwischen dem Liquorpherogrammbefund und der Lokalisation des Hydrocephalus. Beim Hydrocephalus internus wurden Alpha- und Beta-Globulinvermehrungen beobachtet, beim isolierten Hydrocephalus externus fand sich nie eine isolierte Alpha-Globulinvermehrung, sondern nur eine Beta-Globulinvermehrung. Als eine mögliche Erklärung nennt DELANK 167 die elektrophoretischen Hirngewebsuntersuchungen von G. HOFMANN 372 und SCHINKO,

die im Mark relativ mehr Beta-Globuline darstellten. Den Pherogrammveränderungen kommt nach DELANK 167 zwar kein spezifischer Charakter zu, sie weisen aber auf die Progredienz der mit atrophischen Veränderungen einhergehenden Hirnaffektion hin.

Weniger erwarten FEUDEL 237 und KNAPP von der Liquorelektrophorese bei den atrophischen Prozessen, meist sahen sie ein normales Liquoreiweissbild, gelegentlich eine mittelgradige Gamma-Globulinerhöhung. Die Autoren weisen aber selbst darauf hin, dass sie deswegen keine Beta-Globulinerhöhungen feststellen konnten, weil bei ihnen die Vertrauensgrenzen für den Mittelwert der Beta-Globuline sehr weit sind. MACHETANZ 509 und HABECK fanden bei Säuglingen mit Hydrocephalus eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Vorfraction und der Beta- und Tau-Fraktion. Da es für die differentialdiagnostischen Überlegungen und für das therapeutische Vorgehen wichtig ist, zu wissen, ob zur Zeit der Liquorentnahme entzündliche Vorgänge ablaufen oder nicht, kommt der Liquorelektrophorese hier eine entscheidende Bedeutung zu. Eine stärkere Gamma-Globulinvermehrung lässt einen aktiven entzündlichen Prozess nicht ausschliessen, wohl aber eine isolierte Beta-Globulinerhöhung. Für die Beta-Globulinvermehrung ist nicht erst der Substanzverlust des Hirngewebes verantwortlich zu machen, sondern schon die gestörte cerebrale Sauerstoffversorgung (MACHETANZ 509, 510 und HABECK).

Hohe Beta-Globulinwerte, die bisher als Ausdruck eines pathologischen Geschehens, nämlich eines atrophischen Prozesses, galten, wurden von GEINERT 286 und MATIAR unter physiologischen Bedingungen, insbesondere bei normalem Pneumenzephalogramm, gefunden, wenn bei einem verlängerten Pneumenzephalogramm die letzte, dem subarachnoidalen Liquor entsprechende Portion untersucht wird. Bei Erkrankungen, die mit einer Hirnatrophie und einem Beta-Typ des Liquorpherogramms einhergehen, braucht nicht in jedem Falle eine vermehrte Beta-Globulinproduktion vorzuliegen, es kann auch eine Veränderung der Liquorzirkulation zu einer Änderung des Mischungsverhältnisses Ventrikelliquor zu Subarachnoidalliquor führen, die eine relative Vermehrung des Beta-Globulinreichen Subarachnoidalliquors im spinalen Liquorraum zur Folge hat (GEINERT 286 u. Mitarb., CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb.).

Neben Gefässerkrankungen, traumatischen Hirnschäden und den zerebralen Anfallsleiden gehen besonders hirnatrophische Erkrankungen mit Beta-Globulin-erhöhungen im Liquor einher (MATIAR 326); unter 11 Liquores bei ALZHEIMER-scher Erkrankung zeigten 8 signifikante Beta-Globulinerhöhungen, drei hingegen normale Werte. Bei Arteriosklerosis cerebri mit encephalographisch nachgewiesener Hirnatrophie und bei frühkindlicher Hirnschädigung mit Erweiterung des Ventrikelsystems fand R. M. SCHMIDT 722, 723 fast ausschliesslich eine deutliche Beta-Globulinvermehrung bei sonst normalen Liquorbefunden; liessen sich aber keine Pneumenzephalogrammveränderungen nachweisen, so waren bei beiden Krankheitsgruppen auch die Beta-Globulinwerte im Normbereich. HABECK

328 konnte die Beobachtung von DELANK 167 bestätigen, dass Hirnatrophien mit einer kurzfristigen Anamnese überwiegend eine Alpha-Globulinvermehrung, Hirnabbauprozesse mit eher chronisch progredientem Verlauf vor allem Beta-Globulinvermehrungen zeigen. Bei 5 Patienten mit einem unauffälligen Pneumenzephalogramm und mit einem erhöhten Beta-Globulinwert in der Liquorelektrophorese sprach das psychopathologische Syndrom für einen zerebralen Abbauprozess, das Liquorpherogramm kann demzufolge eher pathologisch ausfallen als das Pneumenzephalogramm. Seltener als einen Anstieg der Beta-Globuline sah HABECK 328 bei Hirnabbauprozessen einen Gamma-Typ mit nicht pathologischer Goldsolreaktion. Gelegentlich traf er bei Hirnatrophien auch auf Albuminvermehrungen, die er durch eine leichte Schrankenstörung erklärt. Bei frühkindlichem Hirnschaden fand HABECK 331 hingegen häufig eine Gesamteiweissverminderung mit erhöhten Beta-Globulinwerten.

In Übereinstimmung mit GEINERT 286 und MATIAR konnte HABECK 326 mit zunehmender Liquorentnahme bei der Pneumenzephalographie einen Anstieg des Beta-Globulingehaltes feststellen, unter den bei einer Pneumenzephalographie üblichen Bedingungen ergaben sich aber keine fälschlich pathologischen Werte; es war nur bei den letzten Liquorportionen eine stärkere Zeichnung der gerade im Vordergrund stehenden zerebralen Stoffwechselabläufe zu beobachten. Bei Hirnabbauprozessen war der Liquor in 3 Fällen normal, 5mal fand sich eine Gesamteiweissvermehrung, 5mal ein Beta-Globulintyp und 2mal ein Gamma-Globulintyp im Liquorpherogramm. In einer weiteren Studie hat HABECK 327 die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Pherogrammtypen bei normalem und deutlich verändertem Pneumenzephalogramm verglichen und eine weitgehende Unabhängigkeit des Pherogrammbefundes von dem Pneumenzephalogrammbefund festgestellt. Bei pathologischen Pneumenzephalogrammen fand HABECK 327 jedoch Beziehungen zum Liquoreiweissbild; beim Hydrocephalus externus überwiegen die Beta-Globulinvermehrungen, bei der bevorzugten Erweiterung des vierten Ventrikels finden sich erhöhte Beta- und Gamma-Globulinwerte und beim Hydrocephalus internus kommen vor allem Gamma-Globulinvermehrungen vor. Diese Feststellung gilt aber nur für die symmetrischen Hydrozephalusbildungen, bei asymmetrischen Hirnveränderungen und bei Missbildungen ist der prozentuale Anteil an normalen Liquorpherogrammen am höchsten; bei diesen Pneumenzephalogrammveränderungen handelt es sich weitgehend um Defektzustände. Unter 92 zerebralen Abbauprozessen mit symmetrischen hydrozephalen Erweiterungen fand sich 37mal eine Vermehrung der Beta-Globuline im Liquorpherogramm. Bei Ventrikelverdrängungserscheinungen im Pneumenzephalogramm, die am häufigsten durch raumfordernde Prozesse bedingt waren, kamen am häufigsten Gamma-Globulinvermehrungen und pathologischer Ausfall der Goldsol- und Salzsäurereaktion vor. Mit Hilfe der Liquorelektrophorese gelingt es oft, die Art und Akuität der dem pathologischen Pneumenzephalogramm zu grunde liegenden zentralnervösen Affektion zu interpretieren; bei

leichteren Pneumenzephalogrammbefunden entscheidet die Liquorelektrophorese nicht selten, ob der Befund als Ausdruck eines pathologischen Geschehens anzusehen ist oder nur eine Normavariante darstellt.

Bei der Entnahme grösserer Liquormengen im Laufe einer Pneumenzephalographie fand HABECK 329 in der letzten Portion häufig eine Änderung des Pherogrammbefundes, entweder eine Normalisierung von in der ersten Liquorportion pathologischen Werten oder eine Verminderung oder Vermehrung zuerst normaler Fraktionen. Er zeigte, dass verhältnismässig häufig Liquorsyndrome mit Beta-Globulinerhöhung, insbesondere Beta-Globulinvermehrungssyndrome vorkommen und einen durchschnittlich zu grossen Anstieg der Beta-Globuline in kranialer Richtung vortäuschen können. Er weist darauf hin, dass bei der Beurteilung einer physiologischen oder pathologischen Beta-Globulinzunahme der Ausgangswert der Beta-Globuline berücksichtigt werden muss. Hirnabbauprozesse zeigen vorwiegend Vermehrungssyndrome der Beta- und Gamma-Globuline. Bei Defektzuständen nach frühkindlicher Hirnschädigung, wobei DEMME 174 in der Regel einen normalen Liquor mit den klassischen Untersuchungsmethoden fand, sah HABECK 329 in 4 Fällen eine Beta-Globulinverminderung in der ersten Liquorportion und eine Normalisierung des Pherogramms in der letzten Portion. LATERRÉ 477 u. Mitarb. stellten bei 11 Patienten mit Hydrocephalus nach frühkindlicher Hirnschädigung 5mal ein normales Liquorpherogramm, 4mal ein Mischpherogramm mit Alpha-Globulinvermehrung und 2mal einen Gamma-Typ fest. R. M. SCHMIDT 725 konnte den bekannten Befund bestätigen, dass beim Hydrozephalus internus Gamma-Globulinvermehrungen überwiegen, beim Hydrozephalus externus dagegen Vermehrungen der Beta-Globuline. Auch er fand bei Missbildungen und Defektzuständen vorwiegend normale Liquorpherogramme, bei fortschreitenden Prozessen hingegen Beta- und Gamma-Globulinvermehrungen. In Verbindung mit dem Pneumenzephalogramm ist die Liquorelektrophorese in der Lage, zwischen primären und sekundären hirnatrophischen Prozessen zu unterscheiden und Aussagen zu machen über Akuität und Lokalisation des Prozesses. Von den Patienten mit präseniler Hirnatrophie zeigten 2 ein unauffälliges Immunopherogramm des Liquors, bei den übrigen fanden DENCKER 189 u. Mitarb. normalerweise im Liquor nicht vorkommende Präzipitationslinien besonders des Beta₁-Lipoproteins, des Beta_{2A}- und Beta_{2B}-Globulins und des Fibrinogens.

Subarachnoidalblutung

Plötzlich auftretende Reizerscheinungen der Meningen, zumal bei jüngeren Patienten ohne Hypertonie, sind verdächtig für eine Subarachnoidalblutung. Ein rosafarben bis tief dunkelrot verfärbter oder (bei späterer Punktion) dunkelbrauner oder gelber Liquor bestätigen die Vermutung, dass die Ruptur eines sackförmigen Aneurysmas einer grossen Arterie an der Hirnbasis zu einer Blutung in den Subarachnoidalraum geführt hat. Die grössten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten

kann eine in den Subarachnoidalraum eingebrochene Massenblutung verursachen (BERNMEIER 70, W.SCHEID 700, 703). Andere Ursachen für eine Subarachnoidalblutung ausser den auf einer allgemeinen mesenchymalen Bildungsstörung beruhenden Aneurysmen stellen die Angiome, die sehr seltenen luischen und embolisch-mykotischen Aneurysmen, hämorrhagische Diathesen, einige Infektionskrankheiten und Kohlenmonoxydvergiftung dar.

Die wichtigste Abgrenzung des blutigen Liquors ist diejenige gegen den artifiziell blutigen Liquor. Wenn sich dem Liquor Blut aus einem bei der Punktion verletzten Meningealgefäss beimiischt, so kann dies oft schon an dem wechselnden Grad der rötlichen Verfärbung während der Liquorentnahme erkannt werden. Eine ausbleibende Koagulation des Liquors, Xanthochromie im Überstand nach Zentrifugieren oder wenigstens eine positive Benzidinprobe lassen artifizielle Blutbeimengungen ausschliessen (DEMME 174, H.H.MEYER 542, W.SCHEID 700, WEISE 850). Ausgelaugte Erythrozyten und Stechapfelformen finden sich hingegen bei pathologischen Liquorblutungen häufiger (DEMME 174, H.H.MEYER 542, COLBERG 144).

Die diagnostische Verwertbarkeit bluthaltigen Liquors für die klassischen Untersuchungsmethoden hat SAMSON 666 untersucht. Mit experimenteller Blutbeimengung hat COLBERG 144 gezeigt, dass Plasmabeimengungen ab 50000/3 Erythrozyten pathologische Gesamteiweisswerte und einen pathologischen Ausfall der Mastixkurve verursachen; im Pherogramm werden deutlich erhöhte Gamma-Globulinwerte gefunden. Beim Zusatz von Hämolysat kommt es schon bei geringeren Mengen zu Gesamteiweissvermehrungen, schon bei einem 6000/3 Erythrozyten entsprechenden Hämolysatzusatz tritt eine erhebliche Vermehrung der Beta-Globulinfraktion ein, die wahrscheinlich vorwiegend durch das Hämoglobin bedingt ist. Die Beimischung intakter und die Beimischung teilweise hämolysierter Erythrozyten kann verschiedene Pherogrammtypen in der Liquorelektrophorese hervorrufen. R.M.SCHMIDT 722, 723 sah nach dem Zentrifugieren artifiziell blutigen Liquors wiederholt pathologische Pherogramme, wie sie sonst nur beim Misch-Typ zu finden sind. Er empfiehlt, die Erythrozyten im Eisschrank sedimentieren zu lassen, da mit diesem Verfahren eher als mit dem Zentrifugieren eine Verfälschung des Liquorpherogramms vermieden werden kann. Mit Hilfe des Sedimentierens vor der elektrophoretischen Trennung der Eiweisskörper lassen sich artifizielle von echten Blutungen in den Liquorraum trennen. FEUDELL 237 u.Mitarb. sahen bei stärkerer Blutbeimengung im Liquorpherogramm erhöhte Beta-Globulinwerte, deswegen haben sie Liquores mit Blutbeimengungen nicht verwertet.

Bei der Subarachnoidalblutung zeigt der Liquor ausser der geschilderten Verfärbung eine Durch-, Eiweiss- und Zellvermehrung als Ausdruck der meningealen Reizung durch das in den Liquorraum ausgetretene Blut und die Blutabbau-produkte (DEMME 174, W.SCHEID 700, 703, WEISE 850, BERNMEIER 70, SCHÖNENBERG 740). Die durch die "Fremdkörpermeningitis" ausgelöste Reiz-

pleozytose bleibt meist länger bestehen als die Verfärbung des Liquors.

Im Liquorpherogramm sah A. HOFMANN 370 bei der Subarachnoidalblutung ein serumähnliches Bild mit einem zusätzlichen Anstieg der Beta-Globuline (ebenso CICHON 132). Auch MATIAR 528 und C. SCHMIDT fanden ein Serumspektrum im Liquor mit einer mittelgradigen Gamma-Globulinvermehrung. Im Abklingen der akuten Phase nach Subarachnoidalblutungen erhielten sie Erhöhungen der Alpha₁-Globuline (MATIAR 527 und C. SCHMIDT). Auch von anderen Autoren sind bei Subarachnoidalblutungen Mischpherogramme mit mässig erhöhten Gamma-Globulinwerten beobachtet worden (FEUDEL 237 und KNAPP, KNAPP 433, R. M. SCHMIDT 722).

Als Folge des massiven Einbruchs der Serumeiweisskörper in die Liquorräume konnte BAUER 44 nach einer frischen Subarachnoidalblutung eine Beta-Lipidbande im Liquor darstellen. Bei 2 von 3 Subarachnoidalblutungen wies FRICK 265 im Liquor eine Beta- und eine Gamma-Lipidbande nach.

Die zerebralen Gefässerkrankungen

Die zerebralen Gefässerkrankungen haben gefässabhängige Schädigungen des Hirngewebes zur Folge. Ihre Ätiologie, Pathogenese und morphologischen Befunde sind uneinheitlich (PETERS 594, NOETZEL 565, W. SCHEID 703, BERNSMEIER 70). Am wichtigsten ist die Arteriosklerose der Hirngefässe, es folgen die Blutgerinnungs-embolien, selten stellen Thrombangitis obliterans oder Periarteriitis nodosa die Ursache dar. Morphologisch liegen den häufigen arteriosklerotischen Hirnerkrankungen Thrombosen auf dem Boden arteriosklerotischer Wandveränderungen zugrunde. Sie haben elektive Parenchymnekrosen in der Hirnrinde, aber auch den Status lacunaris in den Stammganglien und schliesslich grössere Infarkte mit enzephalomalazischen Veränderungen zur Folge.

Klinisch erscheint ein breites Spektrum körperlich begründbarer Psychosen von reversiblen psychopathologischen Reaktionen wie vorübergehenden Bewusstseinsstörungen mit Verkennungen bis zu fortschreitendem Persönlichkeitsabbau und Demenz, die neurologischen Symptome reichen von flüchtigen bis zu schweren dauernden Ausfallserscheinungen als Folge intermittierender Durchblutungsstörungen oder arteriosklerotischer Enzephalomalazien. Ähnlich uncharakteristische Symptome werden bei der Thrombangitis obliterans beobachtet; morphologisch stehen hierbei granuläre Atrophien der Hirnrinde und kleinere Erweichungen im Vordergrund der Veränderungen. Eine Differentialdiagnose der zerebralen Gefässerkrankungen allein aus der psychopathologischen und neurologischen Symptomatik ist schwierig und oft unmöglich, auch die Abgrenzung gegen die gefässunabhängigen atrophisierenden Prozesse stösst häufig auf Schwierigkeiten; nach BERNSMEIER 70 ist die Arteriosklerose der Hirngefässe eigentlich nur anatomisch nachzuweisen.

Im Liquor können bei der hypertonen Massenblutung, auch wenn sie

nicht in die Liquorräume eingebrochen ist, Blutbestandteile nachweisbar sein, die eine Abgrenzung gegen die Subarachnoidalblutung erschwert; eine Hirnblutung kann andererseits alle Zeichen eines raumfordernden Prozesses bieten. Bei der Arteriosklerose der Hirngefässe einschliesslich ihrer Folgen bis zur Enzephalomalazie zeigen die klassischen Liquoruntersuchungen meist keinen pathologischen Befund (W. SCHEID 700, 703, DEMME 174, H. H. MEYER 542), unter den pathologischen Liquorbefunden am häufigsten ist die isolierte oder mit Zellvermehrung kombinierte Gesamteiweisserhöhung, seltener ein Erythrozytenanstieg (W. SCHEID 700, 703, DEMME 174). Die Liquorveränderungen bei der Thrombangitis obliterans sind ähnlich unspezifisch wie bei der Arteriosklerose, am häufigsten ist auch hierbei der Liquor normal, selten ist der Eiweissgehalt erhöht, noch seltener die Zellzahl (H. H. MEYER 542). Bei der embolischen Enzephalomalazie hingegen sind Zell- und Eiweissvermehrungen etwas häufiger anzutreffen als normale Liquorbefunde (W. SCHEID 703). Gesamteiweissvermehrungen sind häufiger bei schweren Gefässveränderungen anzutreffen, Blutbeimengungen und Zellvermehrungen sind eher bei oberflächennahen Enzephalomalazien und Massenblutungen zu erwarten. Die Differentialdiagnose erleichternde Liquorsyndrome gibt es nicht.

Auch mit der Liquorelektrophorese wurden unterschiedliche Befunde erhoben. Nach LABHART 458 u. Mitarb. finden sich bei der Arteriosklerosis cerebri eher erhöhte Gamma-Globuline, BAUER 38, 40 hingegen beobachtete den Alpha- und den Beta-Typ im Liquorpherogramm. Bei einem Patienten mit Periarthritis nodosa sah A. HOFMANN 370 eine Verminderung der V-Fraktion, einen erheblichen Anstieg der Alpha₂-Globuline und einen mässigen Anstieg der Gamma-Globuline im Liquor. Er führt diese Veränderungen auf Serumbeimengungen zurück. Bei Hypertonie fand er normale Pherogramme oder Gamma- und Beta-Globulinvermehrungen. Nach BRONSKY 107 u. Mitarb. gehen cerebrale Gefässerkrankungen mit serumähnlichen Pherogrammbefunden einher. LOWENTHAL 49 sah relative Alpha-Globulinvermehrungen, besonders einen Anstieg der Alpha₂-Fraktion. Beim akuten Apoplex fanden PETER 591 u. Mitarb. eine Alpha- und Gamma-Globulinerhöhung. Einen Anstieg der Beta-Globuline hat CICHON 132 beschrieben. Bei 9 zerebralen Durchblutungsstörungen mit oder ohne Enzephalomalazien (und bei einem apoplektischen Insult) beobachtete R. M. SCHMIDT 719 einen reinen Beta-Typ im Liquorpherogramm. DELANK 169 u. Mitarb. sahen nur Beta-Globulinvermehrungen, wenn zerebrale Arteriosklerose zu einem pneumenzephalographisch nachweisbaren Hirnatrophie geführt hatte. FEUDELL 237 und KNAPP fanden bei der Enzephalomalazie ein Mischpherogramm. Eine mässige bis mittelgradige Gamma-Globulinvermehrung ist von MATIAR 528 u. Mitarb. bei zerebralen Durchblutungsstörungen gefunden worden; am häufigsten aber sah MATIAR 526 bei zerebralen Gefässprozessen, vor allem im Gefolge einer Hirnarteriosklerose, eine deutliche Beta-Globulinvermehrung. VAN SANDE 674 u. Mitarb. fanden wiederum bei der Arteriosklerose der

Hirngefäße hohe Gamma-Globulinwerte. Auch HABECK 324, 328 stellte bei zerebralen Gefässerkrankungen häufig Gamma-Globulinvermehrungen fest, bei vasalen Hirnabbauprozessen sah er aber ebenfalls Beta-Globulinerhöhungen im Liquor. HABECK 327 vermutet, dass vielleicht eine Beteiligung der Plexusgefäße an der zerebralen Arteriosklerose zu einer vasaal bedingten Gamma-Globulinvermehrung führt. Bei 10 Patienten mit arteriosclerosis cerebri mit Hirnatrophie im Pneumenzephalogramm fand R. M. SCHMIDT 722, 723 einen Beta-Typ im Liquorpherogramm, bei 10 Kranken ohne Hirnatrophie lag der Beta-Globulinwert im Normbereich. Der Liqueurelektrophorese kommt bei der Trennung dieser beiden Krankheitsformen eine nicht unwesentliche Rolle zu, zumal eine Vermehrung der Beta-Globuline durch keine andere Eiweißreaktion ebenso erfasst werden kann. Nicht so eindeutig wie diese Gegenüberstellung von R. M. SCHMIDT 722 sind die Resultate, zu denen Nachuntersucher in den letzten Jahren gekommen sind. KNAPP 433 konnte bei zerebralen Durchblutungsstörungen nur bis auf die obere Grenze der Norm erhöhte Beta-Globulinwerte feststellen; einschränkend muss aber erwähnt werden, dass KNAPP 433 gerade die Vertrauensgrenzen für die Normalwerte der Beta-Globuline sehr weit fasst. Keine erhöhten Gamma-Globulinwerte sahen IVERS 386 u. Mitarb. bei 5 zerebralen Gefässerkrankungen, SCHAPIRA 692 u. Mitarb. fanden unter 7 Patienten 3mal Gamma-Globulinvermehrungen. Bei 25 Liquorpherogrammen beobachteten LATERRÉ 477 u. Mitarb. einmal eine Gamma-Globulinvermehrung, 4mal ein Mischpherogramm, einen Verzögerungstyp und 19 normale Pherogramme; beim apoplektischen Insult fanden sie 8mal ein Mischpherogramm und 6mal einen normalen Liquortyp.

Mit Anfärbung der Lipide konnte R. M. SCHMIDT bei zerebralen Gefässerkrankungen Lipoproteine im Bereich der Beta-Globulinfraktion nachweisen, FRICK 265 fand bei 25 Untersuchungen 3mal eine Beta-Lipidbande und 3mal eine Beta- und Gamma-Lipidbande.

Mit der Agarelektrophorese fanden JOHNSDOTTER 392 u. Mitarb. einen Anstieg der schnellwandernden Unterfraktionen des Alpha₁-Bereiches in Häufigkeit und Konzentration (im Gegensatz zu Liquores der multiplen Sklerose). CLAUSEN 140 u. Mitarb. konnten hingegen von 5 Patienten mit zerebraler Arteriosklerose nur normale Agarpherogramme erhalten. Eine Übersicht über 82 Patienten mit dieser Diagnose zeigt als konstante Veränderung des Liqueureiweißbildes den Anstieg der schnell wandernden Alpha₁-Globuline (LOWENTHAL 497), während die Beta-Globuline den -allerdings weiten- Normalbereich nicht überschreiten.

Die gedeckten Hirnverletzungen

Den klinischen Syndromen nach stumpfen Schädel-Hirntraumen entsprechen nicht immer fassbare morphologische Veränderungen in der Gehirnsubstanz. Bei schweren und monatelang andauernder Symptomatik finden sich meist Rin-

denprellungsherde am Ort der Gewalteinwirkung und am Gegenstossherd und Rhaxisblutungen in das Marklager (PETERS 594, NOETZEL 565).

Zu den klinischen Erscheinungen der Commotio und Contusio cerebri gehören Bewusstlosigkeit, anschliessende Bewusstseinstrübung und gleichzeitige vegetative Störungen, es folgt eine mehr oder weniger lang dauernde akute traumatische Psychose. Bei der Contusio cerebri sind die klinischen Erscheinungen ausgeprägter als bei der Commotio, ausserdem werden bleibende neurologische Ausfälle, eine traumatogene Epilepsie und Persönlichkeitsveränderungen beobachtet (W. SCHEID 703, KAZMEIER 424). Im Elektroenzephalogramm lassen sich einige Zeit später nur nach einer contusio cerebri pathologische Veränderungen nachweisen; das Pneumenzephalogramm zeigt gelegentlich eine ein- oder doppelseitige Erweiterung der Seitenventrikel oder des dritten Ventrikels.

Nach einer commotio cerebri lassen sich keine oder nur geringfügige Liquorveränderungen uncharakteristischer Art nachweisen; der Gesamteiweisswert kann gering erhöht sein, eine mässige mono- oder lymphozytäre Pleozytose kann ausserdem beobachtet werden (H. H. MEYER 542, SAYK 578). Vereinzelt lassen sich im Liquor auch neutrophile Granulozyten finden, der Befund von Makrophagen mit Hämoglobinabbauprodukten leitet zum Liquorsyndrom bei der contusio cerebri über. Hierbei kann eine stärkere Gesamteiweissvermehrung vorkommen, andererseits aber auch ein regelrechter Liquorbefund (H. H. MEYER 542). Häufig werden aber auch Erythrocyten gefunden, die oft nur mikroskopisch sichtbar sind, und einige Tage später zeigt sich eine Xanthochromie und eine Reizpleozytose. Nach W. SCHEID 703 führt eine commotio cerebri niemals zu derartigen Liquorveränderungen, dieser Liquorbefund kann demzufolge auch differentialdiagnostisch genutzt werden. DEMME 174 hingegen fand nach commotio und contusio cerebri sehr häufig eine leichte Pleozytose und Gesamteiweissvermehrung; er hat auch bleibende leichte Liquorveränderungen gesehen, die er auf eine Störung der Blut-Liquorschranke infolge einer traumatischen Schädigung der Meningen zurückführt. Auch beim subduralen Hämatom ist der Liquor oft völlig normal, manchmal sind aber die Gesamteiweisswerte gering erhöht und es finden sich im Liquor Erythrozyten. Dieser Befund kann einer gleichzeitigen contusio cerebri entsprechen (W. SCHEID 703), kann aber auch durch eine zusätzliche Schädelbasisfraktur herbeigeführt sein (KAZMEIER 424).

Im Liquorpherogramm sind wie bei den hirnatrophischen Prozessen unterschiedlich ausgeprägte Veränderungen beobachtet worden, von denen wiederum der Bata-Globulin-Typ am häufigsten ist. BAUER 38, 40 fand gelegentlich einen Alpha-Typ, aber wesentlich mehr Beta-Typen bei contusio cerebri. Ein post-commotions-Syndrom zeigte hingegen eine Alpha-Globulinerhöhung. Beim subduralen Hämatom fand A. HOFMANN 370 meist einen Anstieg der Beta-Globulinwerte, der durch die Beimengungen von Blutfarbstoff bedingt sein

soll. In einigen Fällen sah er ein serumähnliches Pherogramm mit einem Anstieg der Gamma-Globuline, über den R.M.SCHMIDT 721 beim subduralen Hämatom berichtet hat. Eine Gamma-Globulinvermehrung hat auch CICHON 132 nach contusio cerebri gefunden. Bei Kontusionspsychosen war in dem psychiatrischen Krankengut von DELANK 166 ein hoher Alpha-Globulinwert der einzige pathologische Liquorbefund. Mit der zweiteiligen Liquoruntersuchung bei der Pneumenzephalographie stellten C.SCHMIDT 719 und MATIAR 10 Monate nach einer contusio cerebri in der letzten Liquorportion eine deutliche Erhöhung der Alpha₂-Globuline von 8,6 % auf 15,7 % fest. Neben geringgradigen Gamma-Globulinvermehrungen (MATIAR 528 u.Mitarb.) sah MATIAR 526 nach traumatischen Hirnschädigungen am häufigsten eine deutliche Beta-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm (ebenso GEINERT 286 und MATIAR). Nach experimenteller extraduraler Kompression bei Hunden beobachteten CUCCIA 152 u. Mitarb. einen ähnlichen Anstieg der Beta-Globuline wie bei Patienten nach einem Schädel-Hirntrauma. Einen Beta-Globulintyp sahen MACHETANZ 509 und HABECK auch bei Kindern nach stumpfen Hirnverletzungen.

In den ersten 3 Monaten nach contusio cerebri ergab die Liqueurelektrophorese nach HABECK 328 in etwa der Hälfte der Fälle einen Anstieg der Alpha-Globuline, später eine Beta-Globulinvermehrung oder (etwas häufiger) eine Gamma-Globulinvermehrung. Bei diesen Gamma-Globulinvermehrungen fand sich kein oder nur ein geringer Ausfall in der Mastixreaktion; HABECK 328 spricht deswegen von einem "stummen" Gamma-Globulintyp. Auch relative Albuminvermehrungen konnte er gelegentlich bei posttraumatischen Zustandsbildern feststellen. Ein bis zwei Jahre nach einer contusio cerebri wurde aber jegliche Pherogrammveränderung in der Hälfte der Fälle vermisst, auch wenn sich im Pneumenzephalogramm Veränderungen zeigten; diese werden dann als ein Hinweis auf einen Defektzustand aufgefasst. In einer anderen Studie berichtet HABECK 327 über die Pherogrammveränderungen bei 26 traumatischen Hirnschädigungen bei pathologischem Pneumenzephalogramm; 10 Liquores zeigten keine pathologischen Veränderungen, 7 einen Beta- und 5 einen Gamma-Typ und 4 eine isolierte Albuminvermehrung. Bei den Kontusionspsychosen fand HABECK 324 in mehr als der Hälfte der Fälle eine isolierte oder kombinierte Gamma-Globulinvermehrung, die nach Ablauf einiger Jahre oft nicht mehr festzustellen ist. JANTZ 390 und R.M.SCHMIDT 722 haben bei Kontusionspsychosen ebenfalls im Serum erhöhte Gamma-Globulinwerte gefunden. LATERRÉ 477 u. Mitarb. sahen bei 10 Patienten mit einem Schädel-Hirntrauma einmal eine Gamma-Globulinvermehrung und 2mal ein Mischpherogramm.

Bei der Lipidanfärbung nach elektrophoretischer Trennung des Liquors konnte FRICK 265 keine pathologischen Lipoproteidtypen nach contusio cerebri nachweisen, sondern fand bei sämtlichen 6 Untersuchungen nur eine Alpha-Lipidbande.

LOWENTHAL 497 fand beim Schädel-Hirntrauma mit der Papierelektro-

phorese leicht erhöhte Alpha₁-Globulinwerte im Liquor, mit der Agarelektrophorese konnte er in einigen Fällen das Alpha-Globulin mit intermediärer Wanderungsgeschwindigkeit (zwischen Alpha₁- und Alpha₂) darstellen. Ausserdem fand er das Gamma₁-Globulin etwas häufiger als normalerweise.

Liquorveränderungen nach Elektroschock

Über Liquoruntersuchungen nach Elektroschockbehandlungen liegen nur wenige Berichte vor. H.H. MEYER 542 erwähnt uncharakteristische Veränderungen wie die leichte Vermehrung der Globuline, nach spontanen zerebralen Anfällen und auch nach einer Insulinschockbehandlung sind die Liquorveränderungen aber ausgeprägter. Im Serum beobachtete HANN 337 nach künstlich gesetzten Anfällen beim Nichtepileptiker einen prozentualen Anstieg der Albumine und einen Abfall der Globuline bei elektrophoretischer Trennung.

Im Liquorpherogramm sah DELANK 166, 167 nach Elektroschockbehandlung eine isolierte oder mit einer Beta-Globulinvermehrung kombinierte Alpha-Globulinvermehrung als oft einzigen pathologischen Befund. Nach TONINI 806, 808 u. Mitarb. bewirkt der Insulinschock hauptsächlich einen Anstieg der Beta-Globuline, der Elektroschock hingegen eher einen Abfall. HEIDRICH 346, 347 u. Mitarb. sahen nur in Ausnahmefällen nach Elektrotherapie in Narkose bei Schizophrenen eine signifikante Veränderung einer Liquoreiweissfraktion; ausnahmsweise kam eine Alpha₁- und etwas häufiger eine Alpha₂-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm zur Beobachtung. Im Tierversuch an Hunden wurden nach Elektroschock ebenfalls erhöhte Alpha₁- und Alpha₂-Globulinwerte im Liquor gefunden, ausserdem aber häufig eine vorübergehende Albuminvermehrung. Nach mehreren Elektroschockserien ergaben die elektrophoretischen Untersuchungen von R.M. SCHMIDT 722 gelegentlich eine Erhöhung der Alpha- oder Beta-Globulinbande im Liquor. Nach elektrischer Durchflutung oder Insulinschock fand HABECK 324, 328 bei 10 von 12 Hebephrenen oder paranoiden Schizophrenen eine Alpha-Globulinvermehrung im Liquor, die bei 24 unbehandelten Kranken nur in einem Fall festgestellt werden konnte. Unmittelbar nach der elektrischen Behandlung, noch vor der Alpha-Globulinvermehrung sah HABECK 320, 328 häufig eine Erhöhung der Vorfraktion im Liquorpherogramm.

Die zerebralen Anfallsleiden

Symptomatische Krampfanfälle kommen bei zahlreichen Hirnerkrankungen vor, die dabei zu beobachtenden Liquorveränderungen sind vor allem durch das Grundleiden bedingt und für dieses charakteristisch (zum Beispiel Hirntumoren, Neurolues, zerebrale Defektzustände). Oft bleibt das Grundleiden lange Zeit verborgen; davon abzutrennen ist aber die Epilepsie, die auf keine bekannte Grundkrankheit zurückgeführt werden kann, die deswegen "idiopathische"

oder "genuine" Epilepsie genannt wird. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist trotz intensiver Forschung verschiedener Disziplinen noch immer ungeklärt (W. SCHEID 703, SCHORSCH 742). Auch gibt es keine pathologisch-anatomischen Befunde, die als Substrat einer genuine Epilepsie grunde liegenden Störung aufgefasst werden können, die morphologischen Veränderungen sind nur Folgen der Hypoxydase und der wiederholten Hirnkontusionen (SPIELMEYER 770, SPATZ 768, SCHOLZ 741 und HAGER, SELBACH 758, SCHORSCH 742). Neben vielen beobachteten Ganglienzellausfällen im Bereich des SOMMERschen Sektors im Ammonshorn (SPATZ 768) lassen sich Einzelzellnekrosen und elektive Parenchymnekrosen bis zu der CHASLINSchen Randsklerose als Substrat der chronischen psychischen Abbauerscheinungen und häufige thalamische Veränderungen als vermutliches Substrat der als organische Wesensänderung bezeichneten Störungen nachweisen (SCHOLZ 741 u. Mitarb.).

Eigentliche neurologische Befunde sind im anfallsfreien Intervall nicht zu erhalten (W. SCHEID 703, WILD 864). Von späteren Ventrikelerweiterungen abgesehen ist auch das Pneumenzephalogramm unauffällig, nur das Elektroenzephalogramm zeigt typische Befunde.

Der Liquor ist bei der genuine Epilepsie meist unauffällig, gelegentlich werden geringgradige Gesamteiweissvermehrungen, aber auch -verminderungen (HOHMANN 373) beobachtet. Leicht erhöhte Zellzahlen können auch vorkommen, besonders aber nach einem Krampfanfall; die Kolloidkurven sind hingegen selten pathologisch verändert (DEMME 174, H. H. MEYER 542, W. SCHEID 703). Dauernde pathologische Liquorveränderungen stellen die Diagnose genuine Epilepsie in Frage.

Mit der Liquorelektrophorese konnten recht unterschiedliche Ergebnisse erhalten werden. LABHART 458 u. Mitarb. fanden die Liquorproteine bei der genuine Epilepsie nicht wesentlich verändert. BAUER 38,40 sah den Alpha- und den Beta-Typ im Liquorpherogramm. LEVI 488 u. Mitarb. stellten mit der elektrophoretischen Trennung der Eiweisskörper im Liquor und im Serum ähnliche Veränderungen fest; die Albuminwerte lagen niedrig, die Gamma-Globulinwerte in beiden Körperflüssigkeiten hoch. CICHON 132 fand erhöhte Beta-Globuline bei zerebralen Anfallsleiden, HOFMANN 370 sah bei der Hälfte von 71 Liquorpherogrammen hohe Beta-Globulinwerte, nach einem epileptischen Anfall als Ausdruck der gesteigerten Pernermeabilität der Blutliquorschranke eine Gamma-Globulinanreicherung. In 9 von 10 Liquores von Patienten mit epileptischen Anfällen stellte R. M. SCHMIDT 721 eine isolierte Beta-Globulinvermehrung bei normaler Mastixkurve fest. DELANK 167 fand unter 9 Erkrankungen mit Beta-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm und normalem Pneumenzephalogramm 7 Epilepsien. DELANK 166 bemerkte, dass nicht so sehr eine Beziehung zwischen Beta-Globulinvermehrung und Enzephalographiebefund besteht wie zwischen Ausprägung des Pherogrammbefundes und pathologischem Elektroenzephalogramm. Geringe Gamma-Globulinvermehrungen bei

zerebralen Krampfanfällen sind von MATIAR 528 u. Mitarb. beschrieben worden, die genuine Epilepsie gehört nach MATIAR 526 aber zu den 4 Hauptkrankheitsgruppen, bei denen eine Vermehrung der Beta-Globuline im Liquor im Vordergrund der pathologischen Veränderungen steht. MACHETANZ 509 und HABECK sahen bei Kindern mit Krampfanfällen fast regelmässig eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Beta-Tau-Fraktion. Die Beta-Globulinwerte lagen sogar höher als es von den anfallskranken Erwachsenen bekannt war. Hirnorganische Veränderungen (Wesensänderung) und Beta-Globulinvermehrung wurde auch bei Kindern gefunden, bei denen bis zur Liquorentnahme noch keine Krampfanfälle aufgetreten waren HABECK 328). Unmittelbar nach einem Krampfanfall oder einem Status epilepticus konnten MACHETANZ 509 und HABECK häufig einen Anstieg der Vorfraction beobachten.

Nach einem epileptischen oder künstlichen Anfall sah HABECK 328 auch einigemal einen isolierten Alpha-Globulintyp im Liquorpherogramm. Bei zerebralen Anfallsleiden beobachtete er einen Beta- oder Alpha-Beta- oder einen Beta-Gamma-Typ; der Gamma-Typ fand sich wesentlich seltener als der Beta-Typ. Eine Gamma-Globulinvermehrung kommt nach HABECK 324 bei symptomatischen Krampfleiden wahrscheinlich häufiger vor als bei den genuinen Epilepsien. Bei fehlender Ventrikelfüllung im Pneumenzephalogramm fand HABECK 326 von 34 Liquoruntersuchungen bei Epilepsie 5mal ein normales Pherogramm und normale sonstige Liquorreaktionen, 6mal lediglich einen erhöhten Gesamteiweissgehalt, 5mal einen Gamma-Gyp und 8mal einen isolierten Beta-Typ. Bei normalem Pneumenzephalogramm stehen 17 normalen Liquores 2 mit Albumin-, ein mit Alpha-Globulin-, 6 mit Gamma-Globulin und 9 mit Beta-Globulinvermehrung gegenüber (HABECK 325). Bei pathologischen Pneumenzephalogrammen zeigten die Liquorpherogramme Beta- oder Gamma-Globulinvermehrungen oder einen normalen Befund; pathologische Liquorpherogramme waren bei symmetrischen Pneumenzephalogrammveränderungen häufiger anzutreffen als bei asymmetrischen (HABECK 327). R. M. SCHMIDT 722, 723 sah bei Epileptikern meist Beta-Globulinvermehrungen im Liquorpherogramm; besonders ausgeprägt war die Beta-Globulinerhöhung, wenn im Pneumenzephalogramm eine Erweiterung der Ventrikelräume nachgewiesen werden konnte. Zwischen den genuinen und den symptomatischen Epilepsien hatten sich keine wesentlichen Unterschiede ergeben. R. M. SCHMIDT 722 glaubt Hinweise für eine Parallelität zwischen der Anfallshäufigkeit und der Beta-Globulinvermehrung gefunden zu haben. Die Veränderungen im Liquorpherogramm führt er auf pathologische Hirnstoffwechselvorgänge zurück. BOOIJ 98 sah bei zerebralen Krampfleiden erhöhte Alpha-Globulinwerte.

In den letzten Jahren ist das Vorkommen eines Beta-Globulin-Typs in Frage gestellt worden (KNAPP 433, BAUER 48); unter mehr als 1000 Liquorpherogrammen konnte BAUER 48 nur 14 isolierte Beta-Globulintypen feststellen, darunter fand sich keine Bevorzugung bestimmter Diagnosen. FRICK 265 hinge-

gen fand in 1/3 der untersuchten 34 Epilepsien die Beta-Globulinwerte erhöht. SCHAPIRA 692 u. Mitarb. konnten keine vermehrten Gamma-Globulinwerte bei zerebralen Anfallsleiden feststellen. Von 66 Patienten, deren Liquor LATERE 477 u. Mitarb. mit der Elektrophorese untersucht haben, wiesen 7 im Liquorpherogramm einen Gamma-Globulintyp, 2 einen Verzögerungstyp, 17 ein Mischpherogramm und 40 keine pathologischen Veränderungen auf.

Von 9 Liquores bei Epilepsie zeigten 2 nach besonderer Lipidfärbung im Bereich der Beta-Globuline eine Lipidbande (FRICK 265). Nach LANG 467, 469 u. Mitarb. verhalten sich die Gylkoproteine bei den Anfallsleiden normal; FRICK 265 fand für die Beta-Globulinfraktion keinen Anstieg des Verhältnisses Glykoproteine zu Proteinen, wohl aber für die Gamma-Globuline.

DECHAUME 165 u. Mitarb. haben mit der Papier- und Stärkegelelektrophorese Alpha₁-Globulinerhöhungen im Liquor von Epileptikern beobachtet. Diesen Befund hat LOWENTHAL 497 auch mit der Agarelektrophorese erhalten; die Konzentrationserhöhungen waren aber nur gering und fanden sich meist bei der symptomatischen, selten bei der idiopathischen Epilepsie.

Bei der immunoelektrophoretischen Analyse des Liquors bei kryptogenetischer Epilepsie fanden DENCKER 189 u. Mitarb. 11 von 18 Patienten ohne auffälligen Befund, bei den anderen sahen sie eine verstärkte anodische 7S-Gamma-Globulinlinie, das Beta₁-Lipoprotein, das Beta_{2A}-, Beta_{2B}- oder Beta_{2M}-Globulin und das Fibrinogen (mit speziellen Antiseren). Bei den Patienten mit pathologischem Immunopherogramm war teilweise ein Anfall der Liquorentnahme unmittelbar vorausgegangen, so dass die Veränderungen auch auf das aktuelle Anfallsgeschehen bezogen werden können. Nach R. M. SCHMIDT 728 weisen die Immunopherogramme des Liquors von Patienten mit genuiner Epilepsie mehrfach Veränderungen der Beta₁-Lipoproteine, der Beta_{2A}-, Beta_{2B}-, Beta_{2M}-Globuline und des Fibrinogens auf, bei anderen Fällen fanden sich aber keine Veränderungen des Immunopherogramms.

Die Schizophrenien

Im Gegensatz zu den grundlegenden psycho-pathologischen, klinisch-psychiatrischen und psychotherapeutischen Forschungsergebnissen waren die somatischen orientierenden Forschungsrichtungen bei dem Formenkreis der Schizophrenien bisher wenig erfolgreich. Die grosse Zahl der sich oft widersprechenden, teilweise widerlegten oder nicht nachprüfaren Ergebnisse, die mit den Methoden der Neuropathologie, Neurophysiologie, Neurochemie oder der allgemeinen Biochemie gewonnen wurden, wirft ein Licht auf diese Situation (BENEDETTI 59, 60 u. Mitarb.). Pathologisch-anatomisch sind bisher keine unumstrittenen charakteristischen Befunde erhoben worden; auch die Ganglienzelldegenerationen in bestimmten Rindenschichten und einzelnen Thalamuskernen (TREFF 811 u. Mitarb.) können Ursache, aber auch Folge der schizophrenen

Psychose sei (BLEULER 79, BENEDETTI 60 u. Mitarb.).

Noch mehr gilt dies für die Pneumenzephalogrammveränderungen, die HUBER 378 in über 80 % der Patienten mit einem deutlich schizophrenen Defekt aufzeigen konnte. Konstante neurologische Befunde oder andere körperliche Symptome, die einen Hinweis auf ein somatisches Grundleiden geben können, werden vermisst.

Noch am ehesten sind auf die Hirnveränderungen bei den Schizophrenien hinweisende Erkenntnisse den chemischen Untersuchungen des Liquors zu verdanken. Ausser mit den Glykoproteinen, besonders mit dem erniedrigten Neuraminsäuregehalt im Liquor (BOGOCH 85,86, BOGOCH 87 u. Mitarb.) beschäftigten sich die Untersuchungen mit dem Gesamtgehalt und den elektrophoretisch trennbaren Fraktionen der Liquoreiweisskörper.

Eine leichte Erhöhung des Gesamteiweisses im Liquor fand KAFKA 400 bei fast allen Untersuchungen, KOPP 448 in weniger als der Hälfte seiner Fälle, H. H. MEYER 542 in etwa 40 % und BRUETSCH 109 bei 3-4 % der schizophrenen Psychosen. DEMME 174 sah neben häufigen Eiweissvermehrungen gelegentlich einen abnorm niedrigen Eiweissgehalt. Nicht so häufig wurden Linkszacken in den Kolloidkurven beobachtet (KAFKA 400, BLEULER 79, DEMME 174, H. H. MEYER 542), noch seltener gering erhöhte Zellzahlen (DEMME 174 fand eine Pleozytose in 10 %).

Nach elektrophoretischer Trennung der Liquoreiweisskörper bei schizophrenen Psychosen sind von einigen Untersuchern keine pathologischen Veränderungen beobachtet worden (LABHART 458 u. Mitarb., R. M. SCHMIDT 721). Mit einer immunochemischen Bestimmungsmethode erhielten DELAY 171 u. Mitarb. bei Schizophrenien im Gegensatz zu körperlich begründbaren Psychosen keine vermehrten Gamma-Globulinwerte, häufig eher einen verminderten Gamma-Globulingehalt. Bei akuten Katatonien und ebenfalls bei akuten Hebephrenien fand DELANK 166,167 isolierte Alpha-Globulinvermehrungen im Liquorpherogramm. HEIDRICH 346 u. Mitarb. sahen bei schizophrenen Psychosen nur ausnahmsweise eine Alpha₁- oder Alpha₂-Erhöhung; diesen Pherogrammveränderungen ging meist eine Elektrokrampfbehandlung voraus. Bei 18 Schizophrenen erhielt ISHII 386 normale Liquorpherogramme mit im Durchschnitt leicht erhöhten Beta-Globulinen. FLEISCHHACKER 246,247 u. Mitarb. berichten über Gamma-Globulinvermehrungen bei Schizophrenen im Liquor- und im Serumpherogramm. In einigen Fällen fand R. M. SCHMIDT 722 eine Alpha-Globulin-erhöhung bei akuten Katatonien, bei schizophrenen Defektzuständen mit einer Erweiterung des Ventrikelsystems konnte er hingegen gelegentlich eine Erhöhung der Beta-Globulinfraktion beobachten.

Bei der Untersuchung von 79 Liquores von 84 schizophrenen Psychosen erhielt HABECK 324 54 pathologische Liquorpherogramme und nur 18 pathologische "klassische" Liquorbefunde. Auffällig selten, nämlich nur in etwa 1/4 der Fälle fand HABECK 324,328 bei Schizophrenen einen erhöhten Gamma-Globu-

linwert. Bei akuten Katatonien und meist nach Elektroschockbehandlung waren die Alpha-Globuline vermehrt. Bei den Körper- und Defektschizophrenien zeigten sich am häufigsten isolierte und kombinierte Beta-Globulintypen; unbehandelte Hebephrenien und paranoide Schizophrenien gingen fast immer mit einem unauffälligen Liquoreiweissbild einher. HABECK 324, 328 sieht in diesen Befunden keinen Beweis für die körperlich Begründbarkeit der Schizophrenie, sondern nur einen Ausdruck eines sekundären somatischen Geschehens. Mit der Immunelektrophorese konnte R. M. SCHMIDT 728 keine Abweichungen von den normalen Präzipitationslinien nachweisen.

Die geringen Liquorbefunde mit der Elektrophorese erlauben ebenso wie die leichten pathologischen Veränderungen mit den "klassischen" Untersuchungsmethoden (DEMME 174) eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die anderen endogenen Psychosen, bei denen der Liquor -im Gegensatz zur Schizophrenie- immer normal ist.

Die endogenen depressiven und manischen Psychosen

Noch mehr als für den Formenkreis der Schizophrenie gilt für die anderen endogenen Psychosen die Feststellung, dass somatisch orientierte Forschungen bisher keine unumstrittenen Ergebnisse erzielen konnten. Ein allgemeingültiges pathologisch-anatomisches Substrat der manisch-depressiven Psychosen wird vermisst (PETERS 597).

Mit den klassischen Methoden ergibt die Liquoruntersuchung keine pathologischen Veränderungen (DEMME 174, H. H. MEYER 542). Bei Schwierigkeiten in der Abgrenzung schizophrener von anderen endogenen Psychosen spricht ein pathologischer Liquorbefund nach H. H. MEYER 542 für eine Schizophrenie. Die Liquorveränderungen der körperlich begründbaren Psychosen hingegen werden durch die der psychischen Störung zugrundeliegende Krankheit bestimmt (H. H. MEYER 542), BEULER 78 konnte keine Korrelation zwischen der Schwere der Liquorveränderungen und der Ausprägung des psychischen Syndroms feststellen. Ein in seinen Einzelheiten uncharakteristischer pathologischer Liquorbefund spricht bei differentialdiagnostischen Erwägungen eher für das Vorliegen einer körperlich begründbaren als einer endogenen-depressiven oder manischen Psychose. Bei endogenen Psychosen des manisch-depressiven Formenkreises konnte R. M. SCHMIDT 722, 721 keine pathologischen Liquorbefunde erheben, insbesondere keine Pherogrammveränderungen und keine Ausfällung in den Kolloidreaktionen. Meist war das Liquorpherogramm auch bei den symptomatischen Psychosen normal, nur fand R. M. SCHMIDT 722 uncharakteristische Pherogrammveränderungen. HABECK 326 erhielt ebenfalls nach elektrophoretischer Trennung der Liquoreiweisskörper bei 6 endogenen Psychosen im Durchschnitt normale Mittelwerte für die einzelnen Fraktionen. LATERRÉ 477 u. Mitarb. fanden bei 50 Patienten mit Psychosen, Neurosen oder Kopfschmerzen zur 3mal eine Gamma-

Globulinvermehrung und 3mal ein Mischpherogramm; bei einer genaueren Differenzierung wären die pathologischen Liquorpherogramme vermutlich den Patienten mit Kopfschmerzen zuzuordnen.

Wie die meisten anderen Untersucher konnte LOWENTHAL 497 bei psychiatrischen Erkrankungen keine Liquorpherogrammveränderungen feststellen, aucz mit der Agarelektrophorese ergab sich bei 40 Patienten kein bemerkenswerter Befund. Nur in einer Gruppe von 17 Patienten mit einer symptomatischen Psychose, die von nicht neurologischen Erkrankungen herrührte, fand er teilweise einen Anstieg der Gamma₂- und der Gamma₃-Globuline.

Mit der Immunoelktrophorese fanden DENCKER 189 u. Mitarb. bei 7 von 37 Patienten ohne neurologische Symptomatik im Liquor Proteine, die normalerweise nicht dargestellt werden können, wie das Beta₁-Lipoprotein, Beta_{2A}-Globulin und das Fibrinogen. R. M. SCHMIDT 728 konnte hingegen aucz mit der immunoelktrophoretischen Methode im Liquor endogener Psychosen keine pathologischen Abweichungen feststellen.

Der "subnormale" Liquor

Im Zusammenhang mit Hydrocephalus und Liquorrhoe, aber auch im Verlaufe von Infektionskrankheiten des Kindesalters, bei postencephalitischen Syndromen, multipler Sklerose und Schizophrenie sind erniedrigte Gesamteiweisswerte beobachtet worden (KAFKA 401, 402, DEMME 174). KAFKA 401 spricht beim Vorliegen subnormaler Eiweisswerte von einem "subnormalen" Liquor. Als mögliche Ursache sieht er eine Funktionsstörung der Plexus chorioidei an. Nach SCHALTENBRAND 681 ist die Höhe des Eiweissgehaltes von der Geschwindigkeit der Liquorzirkulation, -produktion und -resorption abhängig, die vermehrte Liquorproduktion geht mit einem verminderten Gesamteiweissgehalt einher. Bei der Liquorrhoe hat der Liquor nach SCHALTENBRAND 681 auch in den lumbalen Liquorräumen dieselbe Zusammensetzung wie der Ventrikelliquor. Unter 369 Liquoruntersuchungen beobachtet HOFMANN 370 65mal ein erniedrigtes Eiweiss. Bei 20 von 33 zisternal entommenen Licores fand HOFMANN 370 im Pherogramm erhöhte Beta-Globulinwerte, die anderen Fraktionen hielten sich im Normalbereich. Lumballiquor zeigte in nur 9 von 32 Fällen eine Beta-Globulinvermehrung. Auf Grund des hohen Gehaltes an der Vorfraction und des subnormalen Gesamteiweisswertes vergleicht auch HOFMANN 370 den subnormalen Liquor mit dem Ventrikelliquor, ursächlich nimmt er eine erhöhte Liquorproduktion oder eine beschleunigte Liquorzirkulation an. Er erhielt diesen Liquorbefund bei Patienten mit hartnäckigen Cephalgien, neurasthenischen Beschwerden oder vasomotorischen Störungen.

SCHÖNENBERG 740 kann diese Befunde nicht bestätigen, er stellt das Vorkommen eines "subnormalen" Liquors in Abrede. Für die abnorm niedrigen Eiweisswerte macht er methodische Unzulänglichkeiten der KAFKA-Methode

zur Bestimmung der Liquorproteine verantwortlich und spricht ihnen jegliche klinische Bedeutung ab. Bei 5000 Untersuchungen fand HABECK 331 126 Liquores mit (unter 0,6 KAFKA-Einheiten) vermindertem Gesamteiweissgehalt. Die Vorfraktion im Liquorpherogramm zeigte sich bei Erkrankungen ohne organ-neurologische Beteiligung oder kompensierten traumatischen oder entzündlichen Restzuständen oder Defektbildungen. Bei frühkindlichen Hirnschäden, Dämmerzuständen und nach Krampfanfällen ergab sich ausser dem erniedrigten Gesamteiweisswert ein Beta-Typ im Liquorpherogramm. Die Ursache des niedrigen Proteingehaltes sieht HABECK 331 in einer Defektbildung oder Schädigung der für die Liquorbildung oder für die Resorption massgeblichen Gewebsanteile.

Der Stopliquor

Raumbeschränkende spinale Prozesse wie Tumoren und Gefässmissbildungen des Rückenmarks und seiner Häute, Bandscheibenvorfall und -wölbung und entzündliche und blastomatische Prozesse der Wirbelsäule können das Rückenmark und die Cauda equina beeinträchtigen. Die unmittelbare Druckwirkung und eine Behinderung der Blutversorgung des Rückenmarks führen zu neurologischen Reizerscheinungen und Ausfallserscheinungen und schliesslich zu irreversiblen Strukturveränderungen bis zum Querschnittssyndrom (BODECHTEL 82, BODECHTEL 83, W. SCHEID 703).

Unterhalb des raumfordernden Prozesses findet sich ein in kennzeichnender Weise veränderter Liquor, den FROIN 275 (1903) und NONNE 566 (1910) zuerst beschrieben haben. Unter oft stark erhöhtem Druck entleert sich ein gelblich verfärbter (xanthochromer) Liquor, der manchmal nach kurzem Stehen im Glase gerinnt. Der Gesamteiweissgehalt ist erheblich vermehrt, während die Zellzahl nicht oder nur gering erhöht ist (BODECHTEL 82, 83 u. Mitarb., DEMME 174, H. H. MEYER 542, LÜTHY 507, KAFKA 402). Obwohl häufig die monozytären Zellen überwiegen, bleibt das Zellbild ohne Bedeutung (SAYK 678). Die Kolloidkurven ergeben einen tiefen Ausfall in den niedrigen Konzentrationen, also eine Rechtskurve. Je tiefer im Spinalkanal der Stop sitzt, desto ausgeprägter sind die Liquorveränderungen (BODECHTEL 83 u. Mitarb., DEMME 174, LÜTHY 507).

Wesentlich geringere Liquorveränderungen ergeben sich, wenn noch ein geringer Liquoraustausch möglich ist (DEMME 174, H. H. MEYER 542). Es fehlt meist die Xanthochromie und der Eiweissgehalt ist nicht so stark erhöht, auch beim QUECKENSTEDT'schen Versuch und bei Gas- und Pantopaque-Myelographie ist nicht regelmässig ein Stop nachweisbar. Besonders in solchen Fällen ist eine gleichzeitige Untersuchung des Zisternalliquors unerlässlich (DEMME 174, BODECHTEL 83 u. Mitarb.). Ist der letztere normal und zeigt der Lumballiquor eine proteino-zytologische Dissoziation und eine Rechtskurve der Kolloidreaktionen, so liegt voraussichtlich ein raumbeschränkender Prozess vor. Aber auch

oberhalb des Liquorstops kann ein mässig vermehrter Eiweissgehalt gefunden werden (MERRIT 539 u.Mitarb.). LÜTHY 507 vermutet, dass diese Erscheinungen auf eine begleitende Arachmitis zurückzuführen ist.

Als die Ursache des NONNE-FROINSchen Syndroms sieht KAFKA 402 die Sperrung der Liquorzirkulation zwischen Liquorquelle (Plexus chorioidei) und Punktionsort bei ungestörter Resorption an. Die relativ zu starke Resorption des abgesperrten Liquors soll in dem unterhalb des Blockes gelegenen Subarachnoidalraum ein Vakuum bewirken, "wodurch ein Reiz auf die Meningealgefässe ausgeübt wird, der zur Bildung eines Transsudates führt". BANNWARTH 26 hingegen macht die Kompression der subarachnoidalen Venen durch den raumbeschränkenden Prozess für die Liquorveränderungen verantwortlich. Ausserdem soll es zu einer Transsudation aus den Gefässen des Tumors (bei einem Rückenmarktumor) kommen. Mit dieser Konzeption wird auch die Eiweissvermehrung oberhalb des Liquorstops erklärt. Im Gegensatz zu KAFKA 402 hält er die Resorptionsverhältnisse in dem durch eine Blockade abgetrennten Raum für gestört. Bei den den Subarachnoidalraum komprimierenden Halsmarktumoren wird der oberhalb der Kompression befindliche Liquor mehr durch neugebildeten Liquor verdünnt, als dies bei tiefer sitzenden komprimierenden Prozessen der Fall ist. Je nachdem ob die Absperrung von den Liquorproduktionsstätten oder die Kompression der Subarachnoidalvenen als ursächlich für die Liquorveränderungen des spinalen Blocks angesehen werden, sprechen die Autoren von einem "Sperrliquor" (KAFKA 402, LÜTHY 507, H.H.MEYER 542) oder einem "Kompressionsliquor" (BANNWARTH 26, DEMME 174, BODECHTEL 82 und BODECHTEL 83 u.Mitarb.). Im Gegensatz zu KAFKA 402 weist BANNWARTH 26 auf das Vorkommen von Arachnoiditiden adhaesivae hin, bei denen trotz vollständigen spinalen Bocks die Gesamteiweisswerte nicht erhöht sind; er sieht darin eine Bestätigung seiner Theorie von der venösen Stauung als *conditio sine qua non* des Kompressionsliquors.

Von dieser Ausnahme abgesehen führt jede Kommunikationsunterbrechung des spinalen Subarachnoidalraumes zu dem NONNE-FROINSchen Syndrom des Kompressionsliquors. Über die Art des raumbeschränkenden spinalen Prozesses kann dieses Liquorsyndrom nichts aussagen. Allgemein interne und neurologische Symptome müssen zur Differentialdiagnose herangezogen werden (BODECHTEL 82). Ein Kompressionsliquor wird ebenso bei Tumoren des Rückenmarks und seiner Hüllen, wie bei Metastasen, Gefässmissbildungen, Lymphogranulomatose, dem "braunen" Tumor, Wirbeltuberkulose und anderen entzündlichen oder andersartigen Wirbelprozessen und dem Bandscheibenvorfall oder degenerativ oder traumatisch bedingten Wirbelverschiebungen angetroffen.

Mit Hilfe der Liquorelektrophorese fanden K.F.SCHEID 696 u.Mitarb. im Kompressionsliquor nur Albumin und Gamma-Globuline. Mit der Papierelektrophorese des Liquoreiweisskörper erhielten STEGER 784 Liquorpherogramme, die den Serumpherogrammen zum Verwechseln ähnlich sahen. Insbesondere fehl-

re dem Stopliquor die Vorfraktion (STEGGER 785). Bei partiellem Stop fanden HILL 358 u. Mitarb. ein Absinken der Vorfraktion und einen Anstieg der Albumine, bei komplettem Stop war die Vorfraktion deutlich erniedrigt, in 2 von 6 Untersuchungen sogar nicht mehr nachweisbar, die Gamma-Globuline hingegen eine Vermehrung entsprechend der Gesamteiweissvermehrung und auch die Alpha₁-Globuline waren in 4 von 6 Fällen erhöht (ebenso GOLDSTEIN 295 u. Mitarb.). Ausserdem konnten die Autoren einen Anstieg der an die Alpha₁-Globuline gebundenen Kohlenhydrate feststellen und im Stopliquor ein Lipoproteinspektrum wie im Serum nachweisen. Ähnlich HILL 358 u. Mitarb. hat TVETEN 814 die Pherogrammveränderungen bei den die Liquorräume komprimierenden Prozessen untersucht. Unabhängig davon der Art des komprimierenden Prozesses fand er über- und noch mehr unterhalb des Liquorblocks Liquorpherogramme, die den Serumpherogrammen mehr oder weniger ähnelten. Bei 3 Patienten mit Kompression des Rückenmarkes beobachtete LOWENTHAL 497 einen Abfall der Präalbumine und einen Anstieg der Gamma-Globulinfraktion, das Liquorpherogramm nahm die Kennzeichen des Serumpherogramms an. FEUDELL 237 und KNAPP sahen beim Kompressionssyndrom ein Mischpherogramm kominiert mit Beta-Globulinvermehrung, wie es für einen Transsudationsliquor typisch ist. MACHETANZ 509 und HABECK beobachteten beim Stopliquor ebenfalls ein Mischpherogramm.

Bei totalem Stop fand HOFMANN 370 einen serumähnlichen Liquor ohne Vorfraktion unterhalb des komprimierenden Prozesses, oberhalb aber ein Mischbild zwischen normalem Liquor- und Serumpherogramm mit erhöhten Gamma-Globulinen. Bei einem partiellen Block war im Liquorpherogramm noch eine Vorfraktion nachweisbar, die aber erniedrigte Werte zeigte. Wie BANNWARTH 26 sieht er die Eiweissvermehrung über und unter einem raumfordernden Prozess als Folge des Durchtritts von Serumweiß durch geschädigte Gefässe an. MATIAR 528 und C. SCHMIDT sahen im Pherogramm des Sperrliquors ein Serumspektrum, wobei 7 Liquores eine mässige und 7 andere Liquores eine mittelgradige Gamma-Globulinvermehrung aufwiesen. Bei totalem Stop vermisst R. M. SCHMIDT 722, 724 die Vorfraktion, bei inkomplettem Block findet er sie wesentlich erniedrigt. Das Liquorpherogramm unterhalb des komprimierenden Prozesses ist in beiden Fällen serumähnlich, oberhalb (im Zisternenliquor) zeigt es trotz Gesamteiweissvermehrung keine Veränderung. HABECK 328 nennt die Liquorveränderung beim Stopliquor einen serösen Gamma-Globulintyp. Dazu gehört eine mittelgradige Gamma-Globulinerhöhung, ein Mischpherogramm, Gesamteiweissvermehrung und im Idealfall eine tiefe Initialzacke und eine breite zweite Fällungszone bei der Goldsolreaktion.

Mit Hilfe der Agarelektrophorese erhielt YORDANOV 881 bei der durch Stauung durch einen raumfordernden Prozess hervorgerufenen proteino-zytologischen Dissoziation keine erhöhten Gamma-Globulinwerte im Gegensatz zu der proteino-zytologischen Dissoziation auf entzündlicher Grundlage. LOWEN-

THAL 497 fand im Agarphorogramm einen Abfall der Tau-Globuline, einen Anstieg der Alpha₂-Globuline, der Gamma₃-Globuline und -weniger ausgeprägt- auch der Gamma₁- und Gamma₂-Globuline.

Mit der Immunelektrophorese haben DENCKER 189 u. Mitarb., SVEN-NILSON 793 u. Mitarb. und SWAHN 795 u. Mitarb. vor allem bei Tumorkompression, aber auch bei Diskusprolaps im Liquor fremde Proteinfractionen, besonders das Beta₁-Lipoprotein nachweisen können. Auch FOURNIER 251 u. Mitarb. haben sich intensiv mit den Beta-Lipoproteinen im Kompressionsliquor beschäftigt und ähnliche Resultate erzielt. Im Stopliquor fanden DENCKER 189 u. Mitarb. neben Beta₁-Lipoprotein Beta_{2B}- und Beta_{2M}-Globulin, Fibrinogen und einen deutlichen anodischen Teil des 7S-Gamma-Globulins, einmal ausserdem 2 Alpha₁-Lipoproteidbanden. Bei einigen Patienten mit einem FROIN-schen Syndrom stimmte das Immunopherogramm des zisternalen Liquors mit demjenigen des lumbalen Liquors überein, auf andere traf das nicht zu; in diesem Fall wies der Lumballiquor mehr Präzipitationslinien auf.

Der zervikale Diskusprolaps

Im C-5- bis C-7-Segment kommen eine echte Vortreibung und ein echter Vorfall der Bandscheibe vor (WILD 855). Die ausstrahlenden Schmerzen und die anderen neurologischen Symptome gestatten eine genaue Höhendignose.

Der Liquor ist oft unauffällig, er kann aber auch eine leichte Eiweissvermehrung oder sogar ein ausgesprochenes Kompressionssyndrom zeigen (W. SCHEID 703). Im Liquorpherogramm wird gelegentlich eine Gamma-Globulinvermehrung beobachtet (SCHAPIRA 692 u. Mitarb.). Bei 4 Untersuchungen fand FRICK 265 einmal pathologische Beta-Lipoproteine im Liquor.

Der lumbale Diskusprolaps

Die Osteochondrose der Wirbelsäule führt häufig zu einer Vorwölbung oder einem Vorfall einer Bandscheibe. Am häufigsten ist das Segment S-1, seltener das Segment L-5 und nur ausnahmsweise das Segment L-4 betroffen. Monoradikuläre sensible Reiz- und Ausfallserscheinungen, Reflexabschwächung bis -verlust und seltener motorische Lähmungen im Gebiet der geschädigten Wurzel bestimmen das klinische Bild.

Die Liquorveränderungen sind von dem Grade der Einengung des subarachnoidalen Liquorraumes und seiner Venen abhängig (WILD 865). Je nach dem Grad der Protrusio oder des Prolaps kann der Liquor noch normal sein oder leicht bis stark erhöhte Eiweisswerte und schliesslich ein Kompressionssyndrom aufweisen (DEMME 174, H. H. MEYER 542, SCHEID 703, BIDNIAK 74).

Das Liquorpherogramm ist serumähnlich und zeigt eine mässige bis mittelgradige Gamma-Globulinvermehrung (MATIAR 528 u. Mitarb.). Es entspricht

allgemein dem beim Kompressionsliquor beobachteten Pherogramm (SCHEIFFARTH 708 u. Mitarb.). IVERS 386 u. Mitarb. fanden bei 6 Liquoruntersuchungen keine erhöhten Gamma-Globulinwerte. Auch SCHAPIRA 692 u. Mitarb. vermissen bei ihren Fällen eine Gamma-Globulinvermehrung. FRICK 265 stellte hingegen in 78 % von 24 Untersuchungen erhöhte Gamma-Globuline im Liquor bei lumbalen Diskushernien fest. Bei 6 von 14 Liquores fand er bei entsprechender Färbung eine Beta-Lipidbande und bei 3 Liquores ausserdem eine pathologische Gamma-Globulinlipidbande; das Verhältnis der proteingebundenen Kohlenhydrate zu den Proteinen war für die Alpha₂-Fraktion erniedrigt.

Ebenso konnte LOWENTHAL 497 mit der Papierelektrophorese bei Diskushernien keine Liquorpherogrammveränderungen feststellen, RESTI 635 u. Mitarb. fanden sogar eine relative Verminderung der Gamma-Globuline. Während CLAUSEN 140 u. Mitarb. mit der Agarelektrophorese einen leichten Anstieg der Gamma-Globuline feststellen konnten, fand LOWENTHAL 497 bei lumbalen Discushernien keine Abweichung vom normalen Pherogrammbefund, bei Ischialgien ohne nachweisbare Diskushernie hingegen einen leichten Anstieg der Alpha₁-Globulinkonzentration und einen leichten Abfall der Alpha₂-Globuline.

Mit der Immunelektrophorese haben DENCKER 189 u. Mitarb. bei 2 Patienten mit einer Discushernie im Liquor Fibrinogen nachweisen können, ein Liquor wies ausserdem einen Anstieg des anodischen, makroglobulinösen Teils der 7S-Gamma-Globuline auf. Bei Patienten mit extraduraler Kompression anderer Genese waren ähnliche Veränderungen des Immunopherogrammes zu beobachten.

Die Varicosis spinalis

Die Varicosis spinalis oder (nach W. SCHEID 700 genauer) das Angioma racemosum venosum kann ebenfalls das Rückenmark mechanisch schädigen, kann aber auch wegen einer verminderten Blutversorgung zu einer Koagulationsnekrose führen (BERNMEIER 70).

Blutungen in den Subarachnoidalraum können den Liquor rötlich und später gelblich verfärben. Sonst kann die Varicosis spinalis wie die anderen raumbeschränkenden Prozesse des Wirbelkanals mehr oder weniger starke Erhöhungen der lumbalen Eiweisswerte bewirken, bis zu einem -meist nur partiellen- Kompressionssyndrom.

Im Liquorpherogramm fand BAUER 40 einen Gamma-Globulintyp. In einer späteren Veröffentlichung berichtet BAUER 44 über eine geringe Gesamteiweissvermehrung und eine pathologische Beta-Lipidbande als frühesten diagnostischen Hinweis auf das Vorliegen einer Varicosis spinalis. Auch FRICK 265 fand bei einer von 4 Liquoruntersuchungen eine pathologische Lipidbande im Bereich der Beta- und Gamma-Globuline.

Nach der topischen Beziehung zum Rückenmark werden intra- von extramedullären Tumoren unterschieden und die extramedullären weiter in intra- und extradurale aufgeteilt. Die morphologische Einteilung entspricht weitgehend den intrakraniellen Geschwulstbildungen.

Die direkte Kompressionswirkung und die gestörte Blutversorgung bedingen die neurologischen Reiz- und Ausfallerscheinungen. Einen ersten Hinweis für die Höhend diagnose geben die radiculären Schmerzen und Parästhesien, oben- drei gelegentlich die motorischen Reizerscheinungen. Wichtiger als die Reiz- sind die motorischen Ausfallerscheinungen mit meist spastischen Paresen, erst später kommen die sensiblen Ausfallerscheinungen hinzu (W. SCHEID 703, BODECHTEL 82, BODECHTEL 83 und SCHRADER). Die vegetativen Veränderungen wie das HORNERsche Syndrom, Blasen- und Mastdarmstörungen und Erektions- und Ejakulationsstörungen sind von der Höhe des Prozesses abhängig.

Die Ausprägung der Liquorveränderungen, besonders der Gesamteiweissvermehrung und des Kompressionssyndroms ist von dem Grad der Kompression des Tumors abhängig, den er auf die subarachnoidalen Venen ausübt. Nach BANNWARTH 26 kommt dazu noch Serum eiweiss aus den vermehrt durchlässigen Tumorgefässen und in einigen Fällen abgebautes Tumoreiweiss selbst. Die Eiweissanreicherung kaudal von dem raumverdrängenden Prozess geht nach HILL 358 u. Mitarb. und nach NORSTROM 570 u. Mitarb. parallel zum Grad des Stops im QUECKENSTEDT'schen Versuch.

Für die Veränderungen im Liquorpherogramm gilt grundsätzlich das im Kapitel über den Kompressionsliquor gesagte. Am häufigsten findet sich ein Mischpherogramm (MACHETANZ 509 u. Mitarb., VYMAZAL 831, HABECK 328, FEUDEL 237 u. Mitarb.). Nach KNAPP 433 ist nach blosser Kompression der subarachnoidalen Venen ein Mischpherogramm mit einer Beta-Globulinvermehrung zu beobachten, bei infiltrativem Wachstum des Tumors zeigt sich hingegen ein Mischpherogrammtyp mit erhöhten Alpha-Globulinwerten. SCHAPIRA 692 u. Mitarb. berichten ausserdem von einer Gamma-Globulinvermehrung bei einem Rückenmarkstumor. Bei sämtlichen 9 Liquoruntersuchungen fand R. M. SCHMIDT 722 ein Mischpherogramm.

Bei spinalen Meningiomen oder Neurinomen fiel LOWENTHAL 497 im Agarpherogramm des Liquors eine relativ niedrige Konzentration der Tau-Globuline auf, ausserdem ein Anstieg der Gamma_3 -Globuline, aber nicht der anderen Gamma-Globuline. Bei intramedullären Tumoren fand LOWENTHAL 497 ebenso wie bei Gliomen der Pons keine Pherogrammveränderungen. Auch STERCKMANS 790 u. Mitarb. sahen bei intraduralen Tumoren Gamma_3 - und häufig eine Beta_2 -Globulinerhöhung im Gegensatz zu den extraduralen Kompressionen, bei denen sie eine grössere Unterteilung der Gamma-Globuline beobachteten.

Das spinale Meningeom

Bei spinalen Meningeomen sahen FEUDELL 237 und KNAPP nach der elektrophoretischen Trennung der Liquorproteine Mischpherogramme kombiniert mit einer Beta-Globulinvermehrung. FRICK 265 fand eher erhöhte Gamma-Globulinwerte; bei 2 von 7 Untersuchungen konnte er eine pathologische Beta- und Gamma-Glipidbande darstellen, das Verhältnis der Glykoproteine zu den Proteinen ist für die Alpha₂-Fraktion erniedrigt.

Das spinale Neurinom

Im Verhältnis zu den anderen Rückenmarkstumoren fand LÜTHY 507 bei den Neurinomen des Rückenmarks höhere Gesamteiweisswerte. FEUDELL 237 und KNAPP sahen wie bei den spinalen Neurinomen nach der elektrophoretischen Trennung ein Mischpherogramm mit erhöhten Beta-Globulinwerten. Bei 16 spinalen Neurinomen fand FRICK 265 häufig die Beta-Globuline vermindert und die Gamma-Globuline vermehrt. Nach der Lipidfärbung zeigten sich bei 55 Untersuchungen einmal eine pathologische Lipidbande im Beta-Globulinbereich und 3mal Lipidbanden im Beta- und Gamma-Globulinbereich. Das Verhältnis der kohlenhydratgebundenen zu den Gesamtproteinen ist für die Alpha₂-Fraktion erniedrigt, für die Alpha₁-Fraktion teils vermehrt und teils vermindert und für die Gamma-Globulinfraktion in einigen Fällen erhöht.

Die metastatischen Rückenmarkstumoren

Bei den mit Nekrosen und Erweichungen einhergehenden Carcinommetastasen im Rückenmark können wir einen etwas anderen Liquorbefund als bei den in erster Linie verdrängend wirkenden Tumoren erwarten. BAUER 40 hat eine kombinierte Beta- und Gamma-Globulinvermehrung beschrieben. Die von gutartigen Tumoren her bekannte Beta-Globulinvermehrung kombiniert mit einem Mischtyp sahen FEUDELL 237 und KNAPP bei Carcinommetastasen selten, häufiger beobachteten sie die Kombination des Mischpherogramms mit einer Alpha-Globulinvermehrung. FRICK 265 stellte regelmässig eine Vermehrung der Gamma-Globuline und häufig eine Verminderung der Beta-Globuline fest. Von 12 Liquores zeigten 4 eine Anfärbung von Lipiden im Bereich der Beta- oder Gamma-Globuline, das Verhältnis der proteingebundenen Kohlenhydrate zu den Proteinen war für die Alpha₁-Fraktion erhöht, teilweise auch erniedrigt.

Die von dem Hirnparenchym oder anderen Strukturen des Schädelinnenraumes ausgehenden intrakraniellen Geschwülste werden im allgemeinen unter der Bezeichnung Hirntumoren zusammengefasst (NOETZEL 565, ZÜLCH 886, W.SCHEID 703). Ihre Klassifikation geschieht nach den Kriterien der Neuro-pathologie und -histologie.

Klinische Verdachtsmomente sind plötzlich auftretende fokale oder generalisierte Krampfanfälle und neurologische Ausfallserscheinungen, die entweder Herdsymptome sind oder Fernzeichen als Folge der Massenverschiebung darstellen. Kopfschmerzen und psychische Veränderungen erhärten den Verdacht, Erbrechen, Stauungspapille und weitere Zeichen der intrakraniellen Drucksteigerung durch Hirnödem oder Hirnschwellung treten erst spät, oft zu spät in Erscheinung (BODECHTEL 82, W.SCHEID 708). Für die neurochirurgische Therapie ist aber eine möglichst frühzeitige Lokal- und Artdiagnose notwendig.

Der pathologische Liquorbefund gibt aber nur selten den ersten Hinweis auf einen Hirntumor (W.SCHEID 708). Nur in etwa 50 % wird bei intrakraniellen Geschwülsten überhaupt ein pathologisch veränderter Liquor angetroffen (H.H.MEYER 543). Eine weitere Einschränkung erfährt die Liquordiagnostik durch die strenge Indikationsstellung der Liquorentnahme bei Tumorverdacht und die Kontraindikation bei Zeichen des erhöhten intrakraniellen Druckes (DEMME 173, 174). Ausser einem erhöhten Liquordruck und einem raschen Druckabfall bei der Liquorentnahme gibt es bei Hirntumoren nur uncharakteristische Liquorveränderungen (H.H.MEYER 542, LÜTHY 507). Ausser nicht seltenem unauffälligem Liquor kommen Gesamteiweissvermehrungen und Pleozytose isoliert und in Kombination vor. In den Kolloidreaktionen ergibt sich eine der Eiweissvermehrung entsprechende Ausfällung (DEMME 174). Die Zellvermehrung wird als Folge der Gewebsinfiltration oder als Ausdruck einer reaktiven aseptischen Meningitis aufgefasst (H.H.MEYER 542, KAJTOR 415). Der Nachweis von Tumorzellen im Liquor gelingt nach DEMME 174 und H.H. MEYER 542 selten. SAYK 677, 678 beschreibt zwei Liquorsyndrome mit mehr oder weniger ausgeprägten Zellveränderungen, atypischen Zellen, Melanoformen und Mitosestörungen bei Hirntumoren. Nach seiner Auffassung ist es nicht gelungen, "ausser einem tumorverdächtigen Zellbefund andere charakteristische Liquorsymptome zu ermitteln". Am häufigsten finden sich aber bei Hirntumoren die relativ unspezifischen Veränderungen des Eiweissgehaltes (DEMME 174). Bei Tumoren nahe den Liquorräumen zeigt sich zuerst die Gesamteiweissvermehrung, später auch eine Zellvermehrung.

Eine Deutung des Liquorbefundes ist nur zusammen mit dem klinischen Gesamtbild möglich. Die Liquorveränderungen sind teilweise von der Art und teilweise von der Lokalisation des Hirntumors abhängig. Zu den direkt durch den Tumor als solchen bedingten Veränderungen nach KAFKA 401 gehören

die schon erwähnten seltenen Zellveränderungen, ausserdem die durch Nekrose bedingte Gesamteiweissvermehrung in 2/3 der Glioblastome (BANNWARTH 24-26, KAJTOR 415). Eine proteino-zytologische Dissoziation tritt vor allem bei Meningeomen und Neurinomen auf (DEMME 174). Meningeome sollen nach GLETTENBERG 294 mit einer starken Eiweissvermehrung einhergehen (ebenso DEMME 173). Nach GLETTENBERG 293 lassen sich aber auch bei den meningealen Tumormetastasen hohe Eiweisswerte feststellen. Nach KAJTOR 415 zeigen 40 % der Meningeome keine Gesamteiweisserhöhung. Auch H.H.MEYER 543 fand bei Meningeomen nur selten Liquorveränderungen. Von grösserer Bedeutung für den Proteingehalt ist die Lokalisation des Hirntumors und besonders die Beziehung zum Subarachnoidalraum und Ventrikelsystem (BANNWARTH 24-26, STERN 791, HENDERSON 350 u.Mitarb., BURGMANN 114 u.Mitarb., H.J.MEYER 543). STERN 791 fand unter 141 intrakraniellen Meningeomen den höchsten Proteingehalt bei den Meningeomen der Olfaktoriusrinne. PAVLONSKI 587 fand dabei im dritten Ventrikel einen höheren Eiweissgehalt als in den Seitenventrikeln. GORBACHEVA 300 konnte für die benignen Hirntumoren keine spezifischen Liquorveränderungen feststellen. W.SCHEID 713 fand bei Tumoren im Bereich der Ventrikel eine mässige bis starke Eiweissvermehrung häufiger als bei den übrigen supratentoriellen Geschwülsten. Bei supratentoriellen Tumoren werden allgemein desto geringere Liquorveränderungen beobachtet, je weniger der Tumor an die Ventrikel und die Meningen reicht (DEMME 173, 174), tief im Marklager sitzende Tumoren zeigen keine Eiweissvermehrung (H.H.MEYER 542). Bei Hypophysentumoren ist der Liquor meist unauffällig, wenn nicht das Infundibulum beeinträchtigt ist (W.SCHEID 702, DEMME 173). BAKAY 21 sah hingegen in der Mehrzahl der Hypophysenadenome einen erhöhten Proteingehalt, den er durch gesteigerte Gefässpermeabilität erklärt. Der Liquor beim Kraniopharyngeom weist nur manchmal eine mässige Eiweissvermehrung und selten eine Pleozytose auf (W.SCHEID 703). Eine starke Gesamteiweissvermehrung wird vor allem bei den infratentoriellen Tumoren der hinteren Schädelgrube und besonders beim Kleinhirnbrückenwinkeltumor beobachtet (DEMME 173, H.H.MEYER 542, LÜTHY 507, PIMENTA 617 u.Mitarb.). Bei Neurinomen des Nervus acusticus und anderen Neurinomen im Kleinhirnbrückenwinkel sind grössere Eiweissvermehrungen als bei Meningeomen beobachtet worden (H.H.MEYER 542, W.SCHEID 703). Nach LÜTHY 507 ist der Grund in den regelmässigen Blutungen in die Neurinome zu suchen. Allgemein kann die Xanthochromie beim Akustikusneurinom Folge einer früheren Blutung, der Kompression des Tumors auf die Liquorzirkulation oder eine Schädigung der Blut-Liquorschranke sein (DEMME 173). Nach H.J.MEYER 543 ist der Eiweissgehalt beim Akustikustumor im Gegensatz zu allen anderen Hirntumoren im zisternalen Liquor höher als im limbalen Liquor.

Über die Ursachen der Liquorveränderungen bei den Hirntumoren und insbesondere über die Ursache der Eiweissvermehrung sind unterschiedliche Ansich-

ten geäussert worden. Neben den direkten Einflüssen des Tumors durch Nekrosen oder den Einbruch in die Liquorräume nennt KAFKA 402 die Kommunikationsunterbrechung der Liquorzirkulation. Nach GLETTENBERG 293 zeigt sich das Kompressionssyndrom besonders beim Kleinhirnbrückenwinkeltumor. Auch DEMME 173 sah anfangs in der Unterbrechung der Liquorpassage durch eine Hirngeschwulst einen wesentlichen Faktor für das Zustandekommen der Eiweissvermehrung. Das Kompressionssyndrom ist seiner Ansicht nach besonders leicht zu erkennen beim Vergleich des Ventrikel- mit dem Lumbal- oder Zisternaliquor. BANNWARTH 24-26 ist gegen Ausdrücke wie Stauungsliquor, Sperrliquor oder Kompressionssyndrom. Er lehnt die Annahme der Kommunikationsunterbrechung als Ursache der Eiweissvermehrung ab. Das vermehrte Liquoreiweiss stammt seiner Ansicht nach aus abgebautem Tumoreiweiss, aus Nekrosen und Blutungen in den Tumor und aus Serumeiweiss aus gestuteten leptomeningealen Venen. Entscheidend für das Zustandekommen eines pathologischen Liquorbefundes ist aber erst die Kommunikation des Ortes, an dem das vermehrte Eiweiss abgeschieden wird, mit dem zisternalen oder lumbalen Liquorraum. Tumoren, die in den Subarachnoidalraum einbrechen, können diese Kommunikation unterbrechen. Auf diese Weise können die Liquorbefunde von DEMME 173, dass nicht alle den Liquorräumen benachbarte Tumoren erhöhte Eiweisswerte aufweisen, ihre Erklärung finden, besonders häufig führt nicht der Tumor selbst, sondern die begleitende Hirnschwellung zu einer Kommunikationsunterbrechung zwischen dem pathologischen Liquor und dem Liquorentnahmeort. Nach H.J.MEYER 543 ist der wesentliche pathogenetische Faktor für die Eiweissvermehrung aber die Lokalisation des Tumors und sein Einfluss auf die Störung der Liquorzirkulation. Auch die Permeabilitätsstörung hat nach H.J.MEYER 543 bei Hirntumoren nur eine untergeordnete Bedeutung. Durch das Ödem, das in den Ventrikelliquor übertritt, gewinnt die Nähe der Geschwulst zur Ventrikelwand an Bedeutung. Die in den Subarachnoidalraum austretende Ödemflüssigkeit wird hingegen normalerweise resorbiert, gelegentlich kann aber eine Hirnschwellung oder der Tumor selbst den mit Ödemflüssigkeit angereicherten Liquor vom Hauptort der Resorption (nach H.J.MEYER 543: den Subarachnoidalraum) absperren. Auf diese Weise kann die Beziehung des Tumors zum Subarachnoidalraum indirekt die Gesamteiweissvermehrung fördern. In einer späteren Studie hat DEMME 174 die örtliche Stauung des Gefässsystems für die hauptsächlichsten Liquorveränderungen verantwortlich gemacht. Tumoren mit topographischen Beziehungen zu dem Liquorsystem, dem Ventrikelsystem ebenso wie dem subarachnoidalen Liquorraum, haben häufiger Liquorveränderungen als intrazerebrale Tumoren.

Erst die pathogenetische Erklärungsweise liess die bis dahin recht unterschiedlichen Liquorbefunde bei Hirntumoren eine praktische Bedeutung für die Differentialdiagnose und ausserdem eine Bedeutung für die theoretische Liquorforschung erlangen. Für die Befunde der Liquorelektrophorese ist die "funktio-

nell-genetische" Erklärungsweise noch in den Anfängen. Auf jeden Fall ermöglicht der Liquorbefund bei Hinzuziehung klinischer Angaben die differentialdiagnostische Abgrenzung der Hirntumoren von einer intrakraniellen Drucksteigerung anderer Ursache, wie zum Beispiel einer eitrigen Meningitis, einer Meningitis tuberculosa, einer Neuroluesform, einer Pilzinfektion etc., durch den Ausschluss der bei diesen Prozessen zu beobachtenden Liquorveränderungen. Eine vorsichtige Liquorentnahme zu einem frühen, noch weniger gefährlichen Zeitpunkt kann die Zahl der Liquorbefunde mehrern und damit die statistische Aussagefähigkeit verbessern. Dies gilt insbesondere für die noch widerspruchsvollen Ergebnisse der Liquelektrophorese bei den intrakraniellen Tumoren.

K.F. SCHEID 696 und Mitarb. sprachen dem proteinreichen Tumorkoliquor den Charakter eines Transsudates zu, da sie bei einem Astrocytom ein ähnliches Pherogramm wie nach der Elektrophorese erhalten hatten. WALLENIUS 842 fand eine Gamma-Globulinvermehrung, BAUER 40 sah bei Hirntumoren den Beta- und Gamma-Globulintyp, oft aber in Kombination mit einem Mischpherogramm. Er konnte keine Eiweisskörper feststellen, die nicht auch im Serum vorkommen. Eine isolierte Beta-Globulinvermehrung war der einzige Liquorpherogrammbefund von STEGER 784. Bei einem Astrocytom sah KNAPP 431 ein serumähnliches Bild ohne Tau-Fraktion und mit erniedrigter Vorfraktion. VYMAZAL 836 u. Mitarb. konnten keine Gamma-Globulinvermehrung bei Hirntumoren feststellen, sie sahen darin ein differentialdiagnostisches Kriterium gegen Entzündungen des Zentralnervensystems. R.M. SCHMIDT 721 konnte die Liquorpherogramme bei Hirntumoren nicht typenmässig einordnen, gelegentlich fand er aber ein Mischpherogramm. Auch DELANK 169 und MACHETANZ sahen bei Hirntumoren einen Mischtyp, besonders bei den Tumoren mit erhöhten Eiweisswerten. DELANK 166 hält eine Läsion der Blut-Liquorschanke für die Entstehung des Mischtyps bei den Hirntumoren verantwortlich, da dieser Pherogrammtyp besonders bei multiformen gefässreichen Glioblastomen vorkommt. Andererseits sah er bei Hirntumoren auch Gamma-Globulinvermehrungen. CICHON 132 fielen bei Hirntumoren keine besonderen Abweichungen bestimmter Fraktionen auf, doch fand sie die Beta-Globulinwerte in einigen Fällen an der oberen Grenze des Normbereichs. Ein normales Liquorpherogramm oder -in etwa der Hälfte der Fälle- ein Mischpherogramm fand A. HOFMANN 370 bei Hirntumoren, besonders häufig bei den Akustikusneurinomen. TONINI 809 u. Mitarb. beobachteten bei intrakraniellen Geschwülsten erhöhte Gesamteiweisswerte und ein serumähnliches Liquorpherogramm, das durch die erhöhte Permeabilität der Blut-Liquorschanke bedingt sein soll. Bei gefässreichen Glioblastomen und bei Einbruch des Tumors in den Liquorraum fand R.M. SCHMIDT 723, 731 ein Mischpherogramm der Liquelektrophorese. Bei differentialdiagnostischen Erwägungen zwischen einem Hirntumor und einer Meningitis spricht ein Gamma-Globulinwert über 20 % nach KNAPP 430 für eine Meningitis; bei einem benignen Tumor sind die Gamma-Globuline nicht erhöht, die Beta-Glo-

buline vermehrt und die Alpha₂-Globulinfraktion niedriger als die Alpha₁-Fraktion. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten DE RISIO 199 u. Mitarb. Nach GOLYSH 297, 298 sind hingegen alle Fraktionen der Globuline bei benignen Tumoren erhöht. Unter den Hypophysentumoren zeigt das chromophobe Adenom einen stärkeren Abfall der Albumine im Liquorpherogramm als das eosinophile Adenom (CORRIDORI 148).

Einen durch Transsudation bedingten Mischtyp mit Beta-Globulinvermehrung oder nur ein angedeutetes Mischpherogramm sahen FEUDEL 237 und KNAPP bei gutartigen Tumoren. Ein Mischpherogramm mit Alpha-Globulinvermehrung beobachteten sie bei benignen Tumoren kaum, eher aber bei Glioblastomen, Sarkomen, Karzinometastasen und anderen infiltrativ wachsenden Tumoren. Eine Gamma-Globulinvermehrung sahen sie in der Regel nicht. Unter 10 Hirntumoren, die in den Liquorraum eingebrochen waren, zeigte ein Liquorpherogramm eine Kombination von Beta- und Gamma-Globulinvermehrung, 9mal fand sich ein Mischpherogramm (R. M. SCHMIDT 722). Bei den Tumoren ohne direkte Verbindung zum Liquorraum war 7mal keine Pherogrammveränderung festzustellen, je einmal fand sich ein Beta-, ein Gamma- und ein Mischtyp. Die gefäßreichen Glioblastome zeigten die ausgeprägtesten Mischpherogramme. Eine artspezifische Diagnose des Hirntumors lässt sich nach R. M. SCHMIDT 722 nicht stellen, es können aber die Beziehungen zu den Liquorräumen ermittelt werden. Bei intraventrikulärer Obstruktion durch einen Hirntumor beobachteten HILL 358 u. Mitarb. einen deutlichen Anstieg der Vorfraction, einen Abfall der Albumine und einen sichtbaren Anstieg der Beta-Globuline. HABECK 328 sah hingegen bei Hirntumoren nie erhöhte Beta-Globulinwerte im Liquorpherogramm, aber 19 von 42 Hirntumoren zeigten eine Vermehrung der Gamma-Globuline. Bei einem Plexuspapillom fand HABECK 326 die Beta-Globuline sogar erniedrigt. Er räumt aber ein, dass bei Verdrängungserscheinungen im Pneumenzephalogramm durch Tumordruck neben Gamma- auch Beta-Globulinvermehrungen beobachtet werden können. Eine besondere Beachtung hat MAKAROV 518 der Vorfractionserniedrigung bei Hirntumoren geschenkt, die Albumine und Globuline fand er dafür jeweils erhöht. IVERS 386 u. Mitarb. messen der Gamma-Globulinerhöhung bei den Hirntumoren im Gegensatz zu der multiplen Sklerose keine Bedeutung zu, nur einmal bei 18 Liquoruntersuchungen zeigte sich im Liquorpherogramm ein erhöhter Gamma-Globulinwert. Wie HILL 358 u. Mitarb. fand TVETEN 814 bei supratentoriellen Tumoren im Ventrikelliquor keine Pherogrammveränderungen, im Lumballiquor aber eine Annäherung an das Serumpherogramm. Bei Tumoren der hinteren Schädelgrube hat LOWENTHAL 497 einen leichten Abfall der Beta-Globuline bemerkt, in einigen Fällen waren die Gamma-Globuline relativ vermehrt. CUMINGS 153 hat hingegen über Beta-Globulinerhöhungen bei Hirntumoren berichtet. LATERRÉ 477 u. Mitarb. fanden bei 62 Hirntumoren 3mal einen Gamma-Globulintyp, 23mal ein Mischpherogramm und 36mal keine pa-

thologische Veränderung.

Bei der Untersuchung des Glykoproteingehaltes des Liquors bei intrakraniellen Geschwülsten sind Vermehrungen festgestellt worden (HILL 356 u. Mitarb., ROBOZ 646 u. Mitarb.), aber von anderen Untersuchern auch normale Werte gefunden worden trotz gleichzeitiger Gesamteiweissvermehrung (LANG 467, 468 u. Mitarb.). Bei einem allgemeinen Glykoproteinanstieg im Liquor wurden für Hirntumoren besonders erhöhte Werte der Alpha-Glykoproteinfraction gefunden (CORRIDORI 149 u. Mitarb.). Nach BAUER 45 sind die proteingebundenen Kohlenhydrate bei Hirntumoren häufiger pathologisch als die allgemeinen Eiweisspherogramme. Auch bei normalem Liquorpherogramm spricht die Vermehrung der Alpha₁-Glykoproteine für einen fortschreitenden Tumor. Der Alpha₂-Kohlenhydrattyp und der Beta₁-Kohlenhydrattyp kommen auch normalerweise vor, sind also diagnostisch nicht verwertbar. Im Vergleich zu entzündlichen Erkrankungen sah MAKAROV 517 bei Hirntumoren einen Abfall der an die Beta-Fraktion gebundenen Kohlenhydrate und einen Anstieg der Alpha₁- und Alpha₂-Glykoproteine. Nach FRICK 265 besitzt der Liquor bei Hirntumoren für die Beta- und Gamma-Fraktion einen erhöhten Glykoproteidgehalt. Unabhängig von erhöhten Gesamteiweisswerten und unabhängig vom Ausfall der Kolloidreaktionen und dem Ergebnis des Liquorpherogramms wird bei intrakraniellen Tumoren eine Beta-Lipidbande beobachtet, die teilweise sogar als pathognomonisch für das Vorliegen eines raumfordernden Prozesses angesehen wird (BAUER 44, 45, 47, DENCKER 186 u. Mitarb., FRICK 265).

Mit der Agarelektrophorese hat LOWENTHAL 497 bei 5 Patienten mit cerebralem Meningeom einen relativen Anstieg der Gamma₃-Globuline, aber wie bei den spinalen Meningeomen und Neurinomen keine Veränderung der schneller oder langsamer wandernden Gamma-Globuline beobachtet. Bei cerebralen Gliomen fand er dagegen die übliche Fraktionierung der Gamma-Globuline, lediglich einigemal auch besonders langsame Gamma-Globuline. STERCKMANS 790 u. Mitarb. haben ebenfalls Gamma₃-Globulinerhöhungen bei cerebralen Tumoren feststellen können, bei Tumoren der hinteren Schädelgrube fanden sie aber wie LOWENTHAL 497 keine Veränderungen des Liquorpherogramms.

Mit der immunoelektrophoretischen Methode fanden SVENNILSON 793 u. Mitarb. bei Hirntumoren eine Vermehrung der langsam wandernden Unterfraktion der Gamma-Globuline und eine Erhöhung des Beta_{2A}-Globulins. Auch MAKAROV 519 sah eine Vermehrung der Alpha_{2M}-Bande, der Beta₁-Lipoproteine, des Fibrinogens und anderer Beta- und Gamma-Unterfraktionen. Ähnliche Veränderungen des Immunopherogramms des Liquors bei intrakraniellen Geschwülsten haben DENCKER 189 u. Mitarb. beschrieben. Sie haben in mehr als 90 % der Untersuchungen Proteine nachgewiesen, die normalerweise nicht oder nicht in so deutlich sichtbarer Konzentration dargestellt werden konnten. Es handelt sich in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit um das Beta₁-Lipoprotein (SWAINN 795 u. Mitarb.), Fibrinogen, Beta_{2A}⁻, Beta_{2M}⁻, Beta_{2B}⁻ und Beta_{2X}⁻

Globulin. In den meisten Liquores fand sich ausserdem eine erhöhte Alpha₂-Makroglobulinpräzipitationslinie und eine Betonung des anodischen Teils der 7S-Gamma-Globuline. Die Papierelektrophorese dieser Liquores zeigte keinen pathologischen Befund. Besonders auffällig war die grosse Zahl pathologischer Präzipitationslinien bei Meningeomen und Neurinomen. Auch R.M. SCHMIDT 722 sah Veränderungen im Bereich der Beta₁-Lipoproteine, des Fibrinogens, der Beta_{2A}⁻, Beta_{2M}⁻, Beta_{2B}⁻ und Beta_{2X}⁻-Bande sowie im anodischen Gamma-Globulinbereich.

Die Hirnmetastasen

In allen Hirngebieten können sich einzelne oder multiple Metastasen von Karzinomen, seltener Sarkomen absetzen. Am häufigsten ist der Primärtumor ein Bronchialkarzinom (nach W. SCHEID 703 in 51,3 %), es folgen das Mammarkarzinom und das Hypernephrom. Pathologisch-anatomisch zeichnen sich die metastatischen Hirngeschwülste vor den anderen intrakraniellen Geschwülsten durch ihren Gefässreichtum und die Neigung zur Nekrose, zur Blutung und zur gelatinös-zystischen Degeneration aus. Die häufig vorkommende vorwiegend lymphozytäre Pleozytose wird auf meningeale Metastasen zurückgeführt (DEMME 174, W. SCHEID 703), bei einer Meningitis carcinomatosa sind bisweilen auch Tumorzellen im Liquor nachweisbar. Die Proteinvermehrungen sind durchschnittlich etwas höher als bei den primären Hirntumoren. Die zur Lokalisation des Hirntumors und deren Einfluss auf die Liquorveränderungen gemachten Bemerkungen gelten auch für die Hirnmetastasen. Nur wenige Untersucher teilen ausdrücklich Liquorbefunde bei metastatischen Hirntumoren mit. CICHON 132 konnte keine Pherogrammveränderungen feststellen. FEUDEL 237 u. Mitarb. fanden vorwiegend Mischpherogramme mit erhöhten Alpha-Globulinvermehrung bei Hirnmetastasen. Bei 14 Liquoruntersuchungen bei metastatischen Hirntumoren beobachteten LATERRÉ 477 u. Mitarb. eine Gamma-Globulinvermehrung nur einmal, 9mal hingegen ein Mischpherogramm mit erhöhten Alpha-Globulinwerten und 4mal ein normales Liquorpherogramm.

FRICK 265 sah bei metastatischen Hirntumoren häufig Beta- und Gamma-Lipidbanden im Liquor, das Verhältnis der Glykoproteine zu den Proteinen zeigt keine charakteristischen Veränderungen.

Während er mit der Papierelektrophorese nur normale Liquorpherogramme erhalten konnte, fand LOWENTHAL 497 mit der Agarelektrophorese bei metastatischen Hirntumoren einen deutlichen Anstieg der Alpha-Globuline, der vor allem auf einer Alpha₂-Globulinvermehrung beruht; die Alpha-Globuline mit intermediärer Wanderungsgeschwindigkeit zeigten ebenfalls eine erhöhte Konzentration und eine erhöhte Erscheinungshäufigkeit. Auch im Bereich der Gamma-Globuline war ein leichter Anstieg festzustellen.

Der Hirnzysteninhalt

Die Zystenflüssigkeit von eingeschmolzenen Hirntumoren oder Hirnzysten anderer Genese kommt everhältnismässig selten zur Untersuchung. Nach BAILEY 18 weist die Zystenflüssigkeit einen hohen Proteingehalt auf, sie entsteht seiner Ansicht nach durch Transsudation aus dem Blut.

Im Pherogramm ergibt sich eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Blutserum einerseits und zum anderen mit dem Stopliquor (STEGER 784). Auch HABECK 328 berichtet von einem Mischtyp mit Gamma-Globulinvermehrung (einem "serösen" Gamma-Globulintyp). A. HOFMANN 370 betont ebenfalls den serumähnlichen Charakter des Zysteninhalts, dem insbesondere eine Vorfraktion fehlt (ebenso CICHON 132). Auch GARDNER 281 u. Mitarb. haben das Pherogramm der Zystenflüssigkeit von Hirntumoren mit dem Serumpherogramm verglichen. In einem subduralen Hygrom fanden HILL 358 u. Mitarb. dagegen eine Vermehrung der Präalbumine, die sie beim subduralen Hämatom nicht beobachten konnten. RENNERT 634 u. Mitarb. sahen in einem Hirnzysteninhalt Übereinstimmung des Eiweissbildes mit dem Serumpherogramm, bei einer zweiten Punktion der Zyste ergab sich das Bild des Mischpherogramms mit Auftreten einer Vorfraktion (ebenso R. M. SCHMIDT 722, 723).

Bei der Untersuchung von 3 Zysteninhalten fand FRICK 265 zweimal eine pathologische Lipidbande im Bereich der Beta- und Gamma-Globulinfraktion.

Die Liquorelektrophorese bei Allgemeinerkrankungen

Die meisten Infektionskrankheiten und generalisierten Gefässerkrankungen ziehen als Allgemeinerkrankungen des Gesamtorganismus die anatomischen Substrate der Blut-Liquorschranke, die Gefässe des Zentralnervensystems und seiner Hüllen, in Mitleidenschaft. Mehr oder weniger ausgeprägte Permeabilitätsstörungen mit einer leichten Gesamteiweissvermehrung im Liquor und einem pathologischen Liquorpherogramm im Sinne des Mischtyps können die Folge sein. Es sind aber ausserdem erhebliche Eiweissverschiebungen im Liquor beschrieben worden bei mit einer Dys- oder Paraproteinämie einhergehenden inneren Erkrankung, die nicht zu klinisch und pathologisch-anatomisch erfassbaren Veränderungen des Zentralnervensystems geführt haben. Wenn die veränderte Zusammensetzung der Eiweisskörper bei Dys- und Paraproteinämien sich im Liquorpherogramm widerspiegelt, so hat dies Konsequenzen für die Aufstellung von Normalwerten für die Liquorelektrophorese (MUMENTHALER 551, 554 u. Mitarb., H.-J. WEISE 850, 852, 853), für die Bewertung eines pathologischen Liquorbefundes bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung neurologischer Erkrankungen oder Beteiligung des Nervensystems an Allgemeinerkrankungen (KABAT 394, 396, 395 u. Mitarb., MUMENTHALER 554 u. Mitarb.) und nicht zuletzt für unsere Vorstellungen von der Blut-Liquorschranke und der Produktion

der Liquorproteine unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Bei schwerer Leberzirrhose haben KABAT 396,397 u.Mitarb. im Serum und im Liquor parallele Vermehrungen der Gamma-Globuline gefunden; ähnliche Ergebnisse sind von LABHART 458 u.Mitarb., WALLENIUS 842, ANTONINI 11,12 u.Mitarb., MUMENTHALER 553 u.Mitarb., H.-J.WEISE 850, 852,853 und anderen Autoren mitgeteilt worden. K.F.SCHEID 697 u.Mitarb. sahen bei Kala-Azar im Liquor eine ähnlich hohe Gamma-Globulinvermehrung wie im Serum.

Bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen waren schon vor der Einführung der Elektrophorese in die Liquordiagnostik über leichte Pleozytosen und Eiweissvermehrungen berichtet worden (DEMME 176, H.H.MEYER 542). Nach WALTER 843 ist bei den Nierenerkrankungen die Permeabilität der Blut-Liquorschranke gestört. Im Liquorpherogramm sind wie bei der Serumelektrophorese die Alpha₂- und die Beta₁-Globulinfraktion erhöht gefunden worden (WALLENIUS 842, ANTONINI 11 u.Mitarb., MUMENTHALER 554 u.Mitarb., H.-J.WEISE 850-853).

ROUPERT 655 hat über eine gleichsinnige Vermehrung der Beta-Globulinfraktion im Serum und im Liquor bei Herzinsuffizienz berichtet. Auch bei der Endocarditis lenta spiegelt sich die Gamma-Globulinvermehrung der Serum-eiweisskörper im Liquorpherogramm wider (MUMENTHALER 554 u.Mitarb., SCHINKO 715 u.Mitarb.).

Die diabetische Stoffwechselstörung geht nach DEMME 174 meist mit einer Gesamteiweissvermehrung im Liquor und oft mit einem pathologischen Ausfall der Kolloidkurve einher. KUTT 452,453 u.Mitarb. sahen im Liquorpherogramm eine Vermehrung der Alpha₂-Fraktion bei einem allgemein erhöhten Proteingehalt.

Die Erhöhung des Proteingehaltes im Liquor beim Myxödem ist schon lange bekannt (THOMPSON 799,800 u.Mitarb., DEMME 174). BRONSKY 108 u.Mitarb. stellten eine der Gesamteiweissvermehrung direkt proportionale Gamma-Globulinvermehrung im Liquorpherogramm fest; BLOOMER 80 u.Mitarb. halten die Liquor-Gamma-Globulinvermehrung für unabhängig von dem Proteingehalt des Liquors und von einer Gamma-Globulinvermehrung im Serum.

Bei Patienten mit Lymphogranuloma venerum sahen KABAT 398 u.Mitarb. sowohl im Serum- als auch im Liquorpherogramm erhöhte Gamma-Globulinwerte.

H.-J.WEISE 853 beobachtete bei Virusgrippe im Serum und im Liquor gleichsinnige Alpha- und Gamma-Globulinvermehrungen.

Bei einem Lupus erythematodes -allerdings mit neurologischen Ausfallserscheinungen wie bei einer multiplen Sklerose- ergaben Liquor- und Serumelektrophorese stark erhöhte Gamma-Globulinwerte (A.HIFMANN 370).

Bei Leukosen und der Lymphogranulomatose fand H.-J.WEISE 850,853 parallele Alpha- oder Gamma-Globulinvermehrungen im Serum und im Liquor.

Häufiger als die Liquorveränderungen bei den verschiedenen Dysproteinämien sind die veränderten Verhältnisse bei den Paraproteinämien untersucht worden. Bei 4 von 5 Plasmozytomen fand MOESCHLIN 547 im Liquor eine Eiweissvermehrung, eine stark positive Takata-Reaktion und tiefe, breite Ausfälle in der Mastix- und Goldsolkurve. LABHART 458 u. Mitarb. sahen im Liquor wie im Serum hohe Gamma-Globulinwerte, WALLENIUS 842 fand beim Gamma- und sogenannten Beta-Myelom im Liquorpherogramm die hohen Gipfel wiedergespiegelt. Bei einem Gamma₁-Globulinplasmozytom konnten ESSER 224 u. Mitarb. das Paraprotein im Serum, im Urin und im Liquor elektrophoretisch nachweisen. VYMAZAL 831 u. Mitarb. haben über ein Plasmozytom mit starker Beta-Globulinvermehrung im Serum und im Liquor berichtet. Homogene Gamma-Globulinbanden im Liquor- und im Serumpherogramm sind beim Plasmocytom seitdem wiederholt beschrieben worden (STEGE 784, SCHINKO 715 u. Mitarb., H. -J. WEISE 851, A. HOFMANN 370, R. M. SCHMIDT 722, 723, KARCHER 417 u. Mitarb., LOWENTHAL 498 u. Mitarb., MUMENTHAL 554 u. Mitarb.). Bei 3 Patienten mit multiplen Myelom, von denen zwei einen kompletten oder inkompletten spinalen Block aufwiesen, der 3. aber keinen obstructiven spinalen Prozess hatte, fand TVETEN 814 jedesmal im zisternalen und lumbalen Liquor ein pathologisches Papierpherogramm, das die charakteristische Gamma-Globulinvermehrung des Serumeiweissbildes widerspiegelte.

Auch bei der Makroglobulinämie konnte das Paraprotein ausser im Serum im Liquor und im Urin nachgewiesen werden (HEINZLER 348 u. Mitarb.). Auch GARCIN 888 u. Mitarb. haben bei der Makroglobulinämie das pathologische Makroglobulin im Liquor aufzeigen können. Nach HEREMANS 352 tritt neben den Paraproteinen auch das C-reaktive Protein parallel im Serum und im Liquor auf.

Mit Hilfe der Agarelektrophorese des Liquors und des Serums hat LOWENTHAL 497 zeigen können, dass beim multiplen Myelom es im Liquor garnicht zu einer Gamma-Globulinvermehrung kommt, wie es die Papierelektrophorese vortäuscht. Im Agarpherogramm des Liquors ist das pathologische Protein nachweisbar, es hat dieselbe Wanderungsgeschwindigkeit wie im Serum oder Urin. Die normalen Gamma-Globulinfraktionen des Liquors sind sogar meist erniedrigt, wie sie es auch im Serum sind. Diese Resultate hat LOWENTHAL 497 auch von Patienten erhalten, bei denen keine neurologischen Ausfälle oder pathologisch-anatomische Befunde auf eine Beteiligung des Zentralnervensystems oder seiner Hüllen hinweisen.

Nicht in jedem Falle konnte eine Beteiligung des Zentralnervensystems an der Allgemeinerkrankung ausgeschlossen werden. Bei dem von ESSER 224 u. Mitarb. mitgeteilten Fall hat ein Plasmocytomherd in einem Wirbelkörper zur Kompression geführt und damit zur Ausbildung eines Stopliquors. Nach WUHRMANN 872 u. Mitarb. kommt es erst zu einer Gamma-Globulinanreicherung im Liquor, wenn meningennahe Plasmocytomherde eine Schädigung der

Membranen bewirkt. Eine ähnliche Auffassung vertreten STEGER 783, 784 und R.M. SCHMIDT 722. Auch in dem von STEGER 784 mitgeteilten Fall wurde die Elektrophorese an einem Stopliquor bei einem vollständigen Querschnittssyndrom ausgeführt. A. HOFMANN 370 hat bei Gamma-Plasmocytomen völlig normale Liquorpherogramme beobachtet, gleichsinnige Vermehrungen der Gamma-Globuline im Serum und im Liquor fand er nur, wenn Plasmocytomherde einen totalen oder partiellen Block verursacht hatten. Auch CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb. fordern eine Schrankenfunktionsstörung für den Übertritt der Serumproteine in den Liquorraum, anderenfalls bleiben selbst hochgradige Dys- oder Paraproteinämien ohne Einfluss auf das Liquorproteinspektrum. Als Beispiele erwähnen sie ein Gamma-Plasmocytom mit massiver Zunahme der Gamma-Globuline im Serum und einem unauffälligen Liquorpherogramm.

MUMENTHALER 554 u. Mitarb. sehen hingegen bei der Sektion ihrer Patienten keine direkten Nachbarschaftsbeziehungen von Myelomknoten zu den Liquorräumen, obwohl im Liquor- wie im Serumpherogramm homogene Paraproteinbanden im Gamma-Globulinbereich nachgewiesen worden waren. LOWENTHAL 504 u. Mitarb. fanden ebenfalls trotz hoher Gamma-Globulinvermehrung im Liquor- und Serumpherogramm bei Plasmocytomen keinen Hinweis auf eine Beteiligung des Zentralnervensystems. Andererseits haben MUMENTHALER 554 u. Mitarb. betont, dass nicht jede Gamma-Globulinvermehrung im Serum zwangsläufig zu einer entsprechenden Veränderung des Liquorpherogramms zu führen braucht. In systematischer vergleichender Analyse des Liquor- und des Serumpherogramms hat H.-J. WEISE 850, 853, 852 untersucht, in welchem Umfange bei internen Erkrankungen Veränderungen der Eiweisszusammensetzung vom Blut auf den Liquor übergehen und welche Gesetzmässigkeiten sich in der Beziehung beider Körperflüssigkeiten zueinander ableiten lassen. Bei 31 von 37 Patienten fand er mit mehr oder weniger ausgeprägter Dys- oder Paraproteinämie annähernd gleichsinnige Verschiebungen des Liquoreiweissbildes, obwohl bei sämtlichen Patienten durch eingehende klinische Diagnostik, zum grossen Teil aber auch durch Autopsie, keine Hinweise auf ein Übergreifen der Grundkrankheit auf Gewebsteile des Zentralnervensystems erhalten werden konnten und anderweitige neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten. H.-J. WEISE 853 nimmt an, dass "jede zumindest längere Zeit bestehende Dys- bzw. Paraproteinämie sich auch im Liquoreiweissbild widerspiegelt". Er vermutet eine Auflockerung der Blut-Liquorschranke durch "eine diffuse Schädigung der Kapillarwände" (H.-J. WEISE 850), erwähnt in einer späteren Arbeit (H.-J. WEISE 853) aber die Ergebnisse von FRICK 272 u. Mitarb., dass auch das normale Liquoreiweissbild aus dem Serum stammt und sich nach Hinzufügen von J^{131} -markiertem Gamma-Globulin nach wenigen Tagen ein dynamisches Gleichgewicht der Eiweisskörper beider Flüssigkeitssysteme nachweisen lässt.

Wenn wir die bisher veröffentlichten Untersuchungen zu dieser Frage über- schauen, können wir nicht entscheiden, ob bei jeder zu einer Dys- oder Para-

proteinämie führende "innere" Erkrankung entsprechende Liquoreiweisskörperverschiebungen auftreten müssen und ob bei gleichsinnigen Pherogrammveränderungen mit irgendeiner subtilen mikroskopischen Methode nicht doch pathologische Veränderungen oder Funktionsstörungen des morphologischen Substrates der Blut-Liquorschranke festgestellt werden können. Vergleichende elektrophoretische Untersuchungen des Serums und des Liquors bei einer grösseren Zahl Patienten mit inneren Erkrankungen zur Nachprüfung der Ergebnisse von H.-J. WEISE 850, 852, 853 stehen noch aus.

Das gilt besonders für die Liquorpherogrammveränderungen bei Dysproteinämien; es bedarf andererseits aber noch einer Klärung, ob der Nachweis der Paraproteine im Liquor auf der erhöhten Durchlässigkeit des Blut-Liquorschrankensystems (PETERS 593) oder auf der ubiquitären Bildung auch der pathologischen Gamma-Globuline beruht. Gegen die Permeabilitätsänderung als einzige pathologische Erklärung spricht nach unserer Ansicht die Tatsache, dass viele Untersucher (LOWENTHAL 497) bei Paraproteinämien im Liquorpherogramm nur die Paraproteine, nicht aber gleichzeitig einen Mischtyp vorfanden.

Gleichzeitige Serum- und Liquorelektrophorese

Als praktische Folgerung aus den Ergebnissen der Liquorelektrophorese bei mit Dys- oder Paraproteinämien einhergehenden Erkrankungen ist wiederholt die Forderung nach gleichzeitiger Serum- und Liquorelektrophorese erhoben worden (KABAT 394 u. Mitarb., STEGER 783, MATIAR 527 u. Mitarb., H.-J. WEISE 850, 852, 853, MUMENTHALER 554 u. Mitarb., HANZAL 339 u. Mitarb., FLEMMING 248, KNAPP 483, BAUER 47 und andere). Gerade bei den mit einer Störung der Blut-Liquorschranke einhergehenden neurologischen Erkrankungen wie den Meningen (von OLDERSHAUSEN 572, 573 u. Mitarb., ROSSI 653 u. Mitarb., GRASSI 307 u. Mitarb., MATIAR 527 u. Mitarb., VYMAZAL 831 u. Mitarb.) und den Tumoren (DELANK 169 u. Mitarb.) sind gleichsinnige und gegenläufige Pherogrammveränderungen im Liquor und im Serum beschrieben worden. Auch bei der Epilepsie sind im Serum und im Liquor parallele Albuminverminderungen und Gamma-Globulinvermehrungen beobachtet worden (LEVI 488 u. Mitarb.). Bei auf das Zentralnervensystem beschränkten Erkrankungen zeigt die vergleichende Serum- und Liquorelektrophorese hingegen ausschliesslich pathologische Veränderungen der Liquoreiweisskörper bei unauffälligem Serumpherogramm. So lässt sich die isolierte Gamma-Globulinvermehrung bei der multiplen Sklerose (BAUER 44, CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb., DELANK 170 u. Mitarb., BAUER 44) nur im Liquor, nicht auch im Serum beobachten. Dass aber bei einem Verdacht auf multiple Sklerose die Liquor-Gamma-Globulinvermehrung auch von einer Gamma-Globulinerhöhung im Serum herrühren

kann, darauf haben schon KABAT 394 u. Mitarb. hingewiesen. SCHINKO 715-717 u. Mitarb. benutzen deswegen als Mass für die Gamma-Globulinsynthese des Zentralnervensystems das Gamma-Quotient genannte Verhältnis der Liquor- zu den Serum-Gamma-Globulinen bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der multiplen Sklerose und der Panenzephalitis von den anderen Erkrankungen mit erhöhten Liquor-Gamma-Globulinen. FEUDELL 237 u. Mitarb. verzichteten hingegen auf die gleichzeitige Serumelektrophorese, obwohl sie einräumten, dass die Benutzung der Liquor- und Serumelektrophorese die diagnostischen Aussagemöglichkeiten erhöht hätte. Dass die Seren gleichzeitig keine Eiweissverschiebungen aufweisen, wird bei der Mitteilung elektrophoretischer Liquorbefunde häufig am Ende erwähnt oder gar unausgesprochen vorausgesetzt. Um Fehldeutungen des Liquorpherogramms zu vermeiden, hält H.-J. WEISE 850, 853 die Beachtung der Serumelektrophorese jedoch für unerlässlich, da nur so die dys- oder paraproteinogene Natur der Liquoreiweissveränderungen erkannt werden kann. Er weist besonders auf die weite Verbreitung klinisch "stummer" Leberzirrhosen hin, die im Liquor pathologische Gamma-Globulinvermehrungen, die sonst für eine multiple Sklerose sprächen, vortäuschen können.

Einen besseren Einblick in das pathologische Geschehen als einmalige Liquorbefunde geben Längsschnittuntersuchungen. Dies gilt besonders für entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei denen wiederholte Liqueurelektrophoresen die Restitution der Blut-Liquorschranke widerspiegelt. Besonderen Wert auf Längsschnittuntersuchungen haben von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb. beim Studium der Liquorpherogrammveränderungen im Verlaufe der tuberkulösen Meningitis gelegt. Auch BAUER 40 hat die Schwankungen der Gamma-Globulinwerte im Verlauf der Meningitis tuberculosa an Hand von Längsschnittuntersuchungen verfolgt. Das Kommen und Gehen der Gamma-Globulinvermehrung, das HOFMANN 370 im Ablauf der tuberkulösen Meningitis antraf, wertet er als Ausdruck einer sich ändernden Antikörperproduktion. C. SCHMIDT 719 u. Mitarb. sehen im Verlauf der klinischen Besserung einer tuberkulösen Meningitis eine Normalisierung des Liquorpherogramms vom serumähnlichen Typ über das Mischpherogramm zu einem normalen Eiweissbild. Sie betonen, dass sich bei fortlaufender Kontrolle des Liquorpherogramms aus den Ergebnissen prognostische Schlüsse ziehen lassen.

Verlaufskontrollen mit Hilfe der Liqueurelektrophorese sind ausser bei Meningitiden (von OLDERSHAUSEN 572 u. Mitarb., HOFMANN 370, MACHETANZ 509 u. Mitarb., MATIAR 527 u. Mitarb., R. M. SCHMIDT 722) bei der Poliomyelitis (BAUER 44, R. M. SCHMIDT 722) und bei der multiplen Sklerose (FEUDEL 237 u. Mitarb., SCHINKO 716, 717 u. Mitarb.) beschrieben worden.

MATIAR 527 u. Mitarb. sahen bei allen Formen der Meningitis eine Phase der Schrankenstörung mit einem serumähnlichen Liquorpherogramm und häufig erhöhte Albuminwerte, später Wiederherstellung der Blut-Liquorschranke mit einem Mischpherogramm, erhöhten Alpha₁-Globulinwerten und einer beginnenden Gamma-Globulinzunahme und schliesslich eine Phase der Restitution mit einer starken Gamma-Globulinerhöhung. Die einzelnen Formen der Meningitis unterschieden sich durch das Vorherrschen der Phase der maximalen Schrankenstörung oder der Restitutionsphase.

Ähnliche "beinahe gesetzmässige auftretende Eiweissverschiebungen" fanden MACHETANZ 509 u. Mitarb. bei ihren elektrophoretischen Verlaufsstudien entzündlicher neurologischer Erkrankungen. Anfangs fand sich häufiger ein Vorwiegen der Albumine, dann ein Anstieg der Alpha-Globuline und in Abhängigkeit von der Beteiligung der Meningen ein serumähnliches Bild. Im subakuten bis chronischen Stadium zeigte sich eine hohe Gamma-Globulinvermehrung, die nach überstandener Krankheit trotz Normalisierung der übrigen Liquorbefunde oft noch längere Zeit anzutreffen war. Viele Autoren sind sich darin einig, dass der Wert der Liqueurelektrophorese nicht so sehr in ihrer einmaligen diagnostischen Anwendung liegt wie in der wiederholten Kontrolle des

Krankheitsgeschehens im Längsschnitt (SCHÖNENBERG 738, MACHETANZ 509 u. Mitarb., H.-J. WEISE 850, R.M. SCHMIDT 722). Mehrere Punktionen und Liquoruntersuchungen, wie sie besonders bei Meningitiden indiziert sind, können nur auf Grund der Rückbildung oder des Fortschreitens pathologischer Pherogrammveränderungen prognostische Schlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zulassen.

Geschlechts- und Altersunterschiede; Liquorelektrophorese bei Kindern

Der Gesamteiweissgehalt des Liquors und die Zellzahl zeigen nach DENCKER 180, 181, DENCKER 182 u. Mitarb. bei den beiden Geschlechtern geringe Unterschiede. In den Gruppen normaler Personen mit höheren Liquoreiweisswerten dominieren die Männer, in den Gruppen mit niedrigem Eiweissgehalt finden sich vorherrschend Frauen (DENCKER 192 u. Mitarb.). Die durchschnittlich höheren Zellzahlen im Liquor wiesen ebenfalls die Männer auf, während bei den Frauen eher ein niedrigerer Zellgehalt angetroffen wird (DENCKER 180). Während der Gravidität sahen MATIAR-VAHAR 529 u. Mitarb. bei Frauen einen Abfall der Vorfraktion und der Gamma-Globuline im Liquorpherogramm und einen Anstieg der Alpha₁- und Alpha₂-Fraktion im Serum wie im Liquor. Weitere Untersuchungen über Geschlechtsunterschiede in der Liquorelektrophorese sind uns nicht bekannt.

Eine grössere Bedeutung als die Geschlechtsunterschiede besitzt das jeweilige Lebensalter auf die Zusammensetzung des Liquors. Dies gilt aber nur für das junge Säuglingsalter und für das hohe, von zerebralen Gefässerkrankungen und Hirnabbauprozessen nicht völlig freie Alter bis Greisenalter. Bei Neugeborenen ist die Blut-Liquorschranke noch eine "werdende Funktion", der Protein- und der Bilirubingehalt des Liquors beim jungen Säugling ist von der relativ höheren Permeabilität der Blut-Liquorschranke abhängig (H. H. MEYER 542, SCHÖNENBERG 740). Ein höherer Eiweissgehalt und höhere Zellzahlen als beim Erwachsenen sind wiederholt beschrieben worden (SAMSON 668, DEMME 174, H. H. MEYER 542, PILIERO 615 u. Mitarb., SCHÖNENBERG 740). Diese Liquorverhältnisse werden besonders in den ersten 3 Lebensmonaten angetroffen, danach nähert sich die Zusammensetzung des kindlichen Liquors rasch den Normalwerten beim Erwachsenen, nur bei frühgeborenen Säuglingen kann der Ausgleich länger andauern (SAMSON 668). Am Ende des ersten Lebenshalbjahres zeigt der Liquor des Kindes keine Besonderheiten mehr.

Mit der Liquorelektrophorese erhielt KOCH 439 während der ersten Lebensmonate erhöhte Albuminwerte im Liquor. Die Liquorpherogramme von Früh- und Neugeborenen bis zur 3. Lebenswoche weisen nach MACHETANZ 509 u. Mitarb. eine serumähnliche Konstellation im Sinne eines Mischtyps auf, die Vor- und Taufraktion sind noch nicht nachweisbar. Nach der 3. Lebenswoche sind im

Liquorpherogramm nur die Beta- und Tau-Fraktion geringfügig zur oberen Grenze der Norm hin verschoben. MACHETANZ 509 u. Mitarb. vermuten, dass dieser Befund mit den gesteigerten Stoffwechselvorgängen bei der zerebralen Reifung zusammenhängt. Die Normalwerte von über 6 Monate alten Kindern stimmen mit den Normalwerten bei Erwachsenen überein (DONNASIBILLA 203, KOCH 439, MACHETANZ 509 u. Mitarb., LANZA 474 u. Mitarb.).

Bei Kindern mit Krampfanfällen haben MACHETANZ 509 u. Mitarb. eine durchschnittlich grössere Vermehrung der Beta- und Tau-Fraktion als bei anfalls-kranken Erwachsenen beobachtet. Bei Kindern mit einem GUILLAIN-BARRESchen Syndrom, einer Enzephalitis japonica oder einer zerebralen Lähmung, haben FUJIWARA 278 u. Mitarb. im Liquorpherogramm regelmässig eine Vor- und Taufraktion gefunden, der Gamma-Globulingehalt war in den pathologischen Liquores erhöht. Bei einigen schnell abklingenden entzündlichen Affektionen des Zentralnervensystems im Kindesalter stellte HABECK 328 eine "flüchtige Gamma-Globulinvermehrung" fest, die von Liquorelektrophogrammen Erwachsener nicht bekannt waren. Von den Ergebnissen, die mit Hilfe der Immunoelktrophoretischen Analyse gewonnen worden sind, interessieren in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von URSING 815 bei Virusenzephalomeningitiden bei Kindern über und unter 15 Jahren. Bei älteren Kindern zeigten sich wie bei den Erwachsenen ein deutlicher anodischer Teil der 7S-Gamma-Globulinpräzitationslinie, die jüngeren Kinder hatten sie fast nie (3 Ausnahmen), dafür aber häufiger eine deutliche Alpha₂-Makroglobulinbande. Die meisten Liquorelektrophoreseuntersuchungen bei Kindern sind nach dem 6. Lebensjahr ausgeführt. Sie unterscheiden sich in ihren Ergebnissen nicht wesentlich von den Pherogrammveränderungen bei Erwachsenen und sind deswegen bei den jeweiligen Erkrankungen erwähnt worden.

Mit zunehmendem Alter weist der Liquor eine niedrigere Zellzahl und einen höheren Gesamteiweissgehalt auf (DENCKER 180). Andererseits sollen im Senium die Eiweisswerte wieder niedriger liegen (H. H. MEYER 542). Nach WALTER 843 nimmt die Durchlässigkeit der Blut-Liquorschranke mit dem Alter nicht zu. DELANK 167 beobachtete bei Liquorelektrophoreseuntersuchungen eine Häufigkeitszunahme der Beta-Globulinvermehrungen bei Patienten, die im 5. Lebensjahrzehnt stehen. Bei sämtlichen von DELANK 167 untersuchten Patienten gab das Pneumenzephalogramm Anhaltspunkte für das Vorliegen eines hirnatrophischen Prozesses. HABECK 327 sah ebenfalls in den höheren Altersklassen eine Zunahme der Beta-Globulinvermehrungen bei symmetrischen Pneumenzephalogrammveränderungen. Aber auch bei unauffälligem Pneumenzephalogramm fand HABECK ein Anwachsen der Beta-Globulinvermehrungen mit ansteigendem Alter. MATIAR 526 führt die ebenfalls beobachtete Zunahme der Beta-Globulinerhöhungen im höheren Lebensalter nicht auf eine Häufung atrophisierender Hirnerkrankungen im höheren Lebensalter, sondern auf ein Nachlassen der Liquorproduktion in den Plexus zurück.

Der nach dem Tode entnommene Liquor ist nach DEMME 174 nur sehr bedingt brauchbar. H.H.MEYER 542 betont, dass die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen nach dem Tode mit grösster Vorsicht zu bewerten seien. BULTMANN 113 sah nach dem Tode im Liquor eine Vermehrung des Gesamteiweissgehaltes um 27 % gegenüber den Normalwerten. Im Liquorpherogramm beobachtete er eine Vermehrung der Albumine in Abhängigkeit von der Todeszeit und in einigen Fällen ein Fehlen der Vorfraktion. HABECK 332, 333 u. Mitarb. haben von 59 Verstorbenen die Eiweisskörper des Liquors untersucht. Sie stellten fest, dass der Gesamteiweissgehalt und die Goldsolfällungen in den ersten 48 Stunden nach dem Tode zunahmen. Den Anstieg des Eiweissgehaltes führen sie auf eine Konzentrierung des Liquors durch Wasserverlust zurück, die zunehmende Goldsolfällung wird durch den erhöhten Gesamteiweisswert verursacht. Im Gegensatz zu dem Proteingehalt und der Goldsolfällung bleibt das Liquorpherogramm innerhalb der ersten 48 Stunden post mortem auffällig konstant. Es zeigt sich aber eine Abhängigkeit des Pherogrammtyps von der vorausgegangenen Erkrankung oder Todesursache. Ein unauffälliges Liquorpherogramm oder eine durch passives Hineindiffundieren der kliendispersen Albumine bedingte Pherogrammveränderungen findet sich vorwiegend nach plötzlichem Todeseintritt oder bei einer Intoxikation. Wenn aber in der Agonie bei Malignomen oder subakuten Entzündungen noch Gegenregulationen des Organismus möglich sind, zeigt der Leichenliquor eine teilweise erheblich ausgeprägte Alpha-Globulinvermehrung (HABECK 333 u. Mitarb.). Während postmortal keine wesentlichen Änderungen des Liquorpherogramms auftreten, muss "teilweise gerade ante finem mit Eiweissverschiebungen" gerechnet werden. Auch MARZI 525 u. Mitarb. haben nach dem Eintritt des Todes einen Abfall der Gamma-Globuline und einen Anstieg der Alpha₁- und Alpha₂-Globuline feststellen können.

BENEKE 61 u. Mitarb. untersuchten die Pherogrammveränderungen an 45 menschlichen Leichen ohne pathologisch-anatomische Veränderungen am Zentralnervensystem. Von den mehrmaligen Serum- und Liquorentnahmen fand die erste in den ersten 5, die letzte etwa 40 Stunden post mortem statt. Während im Serum die Albumine zuerst anstiegen, bald aber statistisch signifikant abfielen und die Alpha₂-Globuline anstiegen, zeigte das Liquorpherogramm einen Abfall der Vorfraktion und einen Anstieg der Albumine und der Beta-Globuline. Ausserdem stellten BENEKE 61 u. Mitarb. eine Vermehrung der Liquorproteine fest, die sie auf Diffusion der Albumine aus der Blutbahn und nicht (wie HABECK 332 u. Mitarb.) auf einen Wasserentzug zurückführen. Die Vermehrung der Beta-Globuline erklären sie durch den Anstieg des Hämoglobingehaltes nach postmortalen Hämolyse.

Lange bevor die Liquoreiweisskörper elektrophoretisch aufgetrennt werden konnten, schied man Globuline und Albumine mit der volumetrischen Methode nach KAFKA 411-414 und SAMSON, wobei das Verhältnis der Globuline zu den Albuminen als Eiweissquotient bezeichnet wird, und suchte man, verschiedenen Globulinarten mit der fraktionierten Ammonsulfataussalzung nach KAFKA 403 zu differenzieren (DEMME 174, ROEDER 647 und REHM, H. H. MEYER 542). Während die fraktionierte Eiweissbestimmung heute allgemein verlassen ist (KAFKA 405 veröffentlichte noch 1951 Ergebnisse bei der Neurolues), wird der Eiweissquotient nach wie vor in vielen deutschen Laboratorien routinemässig bestimmt. Es fehlt auch nicht an kritischen Betrachtungen der volumetrischen Methode und besonders der KAFKAschen Eiweissreaktion (FÜHR 276 und HINZ, JANTZ 391 u. Mitarb.). Die stärksten Bedenken gegen den Eiweissquotienten beruhen nun auf den Ergebnissen liquorphoretischer Untersuchungen. Wie wir schon ausgeführt haben, gründen die Fällung mit Ammonsulfat und die Elektrophorese auf verschiedenen Eigenschaften der Eiweisskörper, der kolloidalen Löslichkeit und Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld (DELANK 169 u. Mitarb., HABECK 328, MACHETANZ 509, R. M. SCHMIDT 721, 722, H. -J. WEISE 850). Eine völlige Übereinstimmung der Resultate ist insofern schon garnicht zu erwarten. Wie bei dem erniedrigten und erhöhten Gesamteiweissgehalt die gleichen Pherogrammbilder gefunden werden, konnten DELANK 169 und MACHETANZ sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Eiweissquotienten sämtliche Pherogrammtypen beobachten.

Von dem mit Essbachfällung bestimmten Gesamteiweiss wird das Volumen der mit Ammonsulfat ausgefällten, abzentrifugierten und schliesslich mit Essbachreagenz umgefällten Globuline abgezogen und so die Albumine berechnet. Das Verhältnis Globuline zu Albuminen ergibt den bei uns gebräuchlichsten Eiweissquotienten, wobei nicht verschwiegen werden soll, dass in anderen Ländern das Verhältnis der Albumine zu den Globulinen so bezeichnet wird (DE RISIO 196 u. Mitarb., MUMENTHALER 554 u. Mitarb.). Der Globulin/Albumin-Quotient beträgt normalerweise 0,2-0,45 (H. H. MEYER 542, SCHÖNENBERG 740, H. -J. WEISE 850), der Albumin/Globulin-Quotient 4, o. Eine Vermehrung der Alpha₁- und Alpha₂-Globuline beeinflusst den Eiweissquotienten in keiner Richtung, während eine Gamma-Globulinvermehrung mit einer Erhöhung des volumetrisch bestimmten Globulin/Albumin-Quotienten einhergeht (KNAPP 431). Die Elektrophorese wird geringeren Veränderungen der Eiweissverhältnisse im Liquor gerecht, ausserdem wird sie von dem Gesamteiweissgehalt nicht beeinflusst. In Liquor mit normalem Eiweissgehalt werden die Globuline bei Halbsättigung mit Ammonsulfat nur teilweise ausgefällt, bei pathologisch erhöhtem Gesamteiweiss werden verhältnismässig mehr Globuline ausgefällt und der Fehler des volumetrisch bestimmten Eiweissquotienten wird geringer (PLÜCKTHUN 619 und MATTHES, R. M. SCHMIDT 722, H. -J. WEISE 850, 851). Mit

der Ammonsulfatfällung werden die Alpha-Globuline nicht erfasst, im KAFKA-schen Eiweissquotienten werden sie folglich mit zu den Albuminen gerechnet (KNAPP 431, 433, FEUDEL 237 u. Mitarb., JANTZ 391 u. Mitarb.). Weil die Ammonsulfatfällung ungenügend ist, sind andere Methoden wie die Natriumsulfatfraktionierung von POLIMENI 622 u. Mitarb. und die Tryptophanreaktion von SAIFER 661 u. Mitarb. entwickelt und mit der Elektrophorese verglichen worden. Der "falschen" Eiweissreaktion nach KAFKA (SCHNEIDER 734, SCHÖNENBERG 737, H.-J. WEISE 851, WALLENIUS 842) ist ein elektrophoretisch bestimmter Eiweissquotient gegenübergestellt worden. Das Globulin-Albumin-Verhältnis beträgt dabei 0,77 (R. M. SCHMIDT 722, 729), 0,78 (FÜHR 276 u. Mitarb.) oder 0,8-0,85 (Zusammenstellung bei RIECHERT 639 und WEBER), der Albumin/Globulin-Quotient 1,2 (SCHÖNENBERG 740, TANAKA 796), 1,5 (H.-J. WEISE 850) oder 1,0-1,4 (MUMENTHALER 554); somit entsprechen die Relationen im Liquor denjenigen im Serum (DELANK 166).

Wie STEGER 787 nachweisen konnte und R. M. SCHMIDT 722 bestätigt hat, werden mit halbgesättigter Ammonsulfatlösung in erster Linie die Gamma-Globuline gefällt, die Alpha- und Beta-Globuline lassen sich im Überstand elektrophoretisch nachweisen. STEGER 787 möchte deshalb das Verhältnis der Gamma-Globuline zu den Albuminen als Eiweissquotienten bezeichnen. Da die Gamma-Globuline aber weniger als 1/5 der Albumine ausmachen und der KAFKAsche Eiweissquotient mehr als 0,2 beträgt, dürfte auch dieser Erklärungsversuch ungenau sein. Der auf immunochemischer Methode bestimmte Albumin/Gamma-Globulin-Quotient KABATs beträgt im normalen Liquor 5,0 bis 8,8 und entspricht somit recht genau den aus einem Liquorpherogramm errechneten Werten (KABAT 395 u. Mitarb.).

FÜHR 276 und HINZ konnten experimentell und klinisch nachweisen, dass "in vielen Fällen der nach KAFKA bestimmte Quotient eine pathologische Erhöhung des Globulingehaltes nicht erkennen lässt". Während MUMENTHALER 554 den volumetrischen bestimmten Eiweissquotienten als noch brauchbar ansehen und einige Liquorforscher in Arbeiten zur Liquorelektrophorese sich noch seiner bedienen (DELANK 169 u. Mitarb., MATIAR 527), verzichten BAUER 47, STEGER 787, SCHÖNENBERG 740, R. M. SCHMIDT 729, H.-J. WEISE 850, H. WEISE 848 und andere zugunsten der elektrophoretischen Analyse gänzlich auf ihn.

Wenn wir auch die Frage, ob die Vorfraction bei der Errechnung eines elektrophoretischen Globulin/Albumin-Quotienten zu den Albuminen, den Globulinen oder zu keinem von beiden gehört, als überholt ansehen, so stimmen wir BAUER 40 und KAFKA 408 doch zu, dass es weniger sinnvoll ist, aus der Liquorelektrophorese einen Quotienten zu konstruieren, wo die Prozentzahlen des Pherogramms und die Pherogrammkurve selbst so viel aussagekräftiger sind.

Vergleich der Liquorelektrophorese mit den Kolloidkurven
(Mastixreaktionen, Gold-Sol-Reaktion und Salzsäure-Collargol-Reaktion)

Schon seit der Einführung der Kolloidreaktionen in die praktische Liquordiagnostik begnügten zahlreiche verdiente Forscher sich nicht mit blossen Zuordnungen pathologischer Kolloidkurven zu verschiedenen Erkrankungen des Zentralnervensystems, sondern sie bemühten sich auch um die pathophysiologische Erklärung dieser Reaktionen (LANGE 470-472, LANGE 473 u. Mitarb., KAFKA 401, SAMSON 663, RIEBELING 637, DUENSING 206-208). Bei normalem Eiweissgehalt und pathologischer Kolloidkurve vermutete PICT 612 1934 in den Liquores multiplex Sklerosen einen kolloidfällenden Faktor. DUENSING 206 machte 1940 "ein Globulin mit anderen kolloidchemischen Eigenschaften, ein für den Liquor pathologisches Globulin" für die Goldsolfällung bei sonst unauffälligem Liquor verantwortlich.

Doch erst die mit der Elektrophorese arbeitenden Forscher haben uns einer pathologischen Erklärung der Kolloidreaktionen näherbringen können. KABAT 398 u. Mitarb. beschrieben 1943 die Gamma-Globulinerhöhung bei pathologischer Goldsolkurve. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Zugabe von Albumin vor der fällenden Wirkung der Gamma-Globuline schützt (KABAT 394, 398 u. Mitarb., ROBOZ 641 u. Mitarb., GRAY 306).

In einer gross angelegten experimentellen Arbeit haben K.F. SCHEID 697, 698 u. Mitarb. den pathophysiologischen Mechanismus der Kolloidreaktionen weitgehend aufgeklärt. Zuerst legten sie dar, dass "die Fällkraft eines Proteins auf das Mastixsol pH-abhängig" ist. Um konstante Versuchsbedingungen zu erreichen, dialysierten sie den Liquor zuvor gegen eine Phosphatpufferlösung von pH-7 und setzten die Verdünnungsreihe mit dem gleichen Puffer an statt mit Normasal; sie nennen diese Reaktion "modifizierte Mastix-Reaktion". Bei Verwendung elektrophoretischer dargestellter Serum- und Liqueureiweisskörper ergibt das Gamma-Globulin eine der Höhe der Konzentration entsprechende starke Flockung, das Beta-Globulin in niedriger Konzentration eine mässige Fällung, in höherer Konzentration dagegen ebenso wie das Albumin keine Fällung, sondern eine Hemmung der fällenden Kraft des Gamma-Globulins. Die meisten Kolloidkurventypen lassen sich durch Mischung der drei Eiweisskörper erzeugen; umgekehrt soll der Ausfall der Kolloidreaktion einen "Rückschluss auf die Zusammensetzung des untersuchten Eiweisskörpergemisches" ermöglichen. Dafür seien die gewöhnlichen Mastixreaktionen und die Normomastixreaktionen unbrauchbar. Aus der Kurve der modifizierten Mastixreaktion dagegen lässt sich der jeweilige Ex- oder Transsudattypus, z.B. der "seröse", der "albuminöse" und der "gamma-globulinöse" ablesen. Dabei stellt "der normale Liquor ... ein vorwiegend albuminöses Transsudat dar", die übrigen Typen finden sich bei den verschiedenen Erkrankungen. Die Kolloidkurven sind nicht pathognomonisch, sondern spiegeln nur die Permeabilitätsverhältnisse an den Kapillaren des Zentral-

nervensystems wider (ebenso HERMANN 354).

Eine klinische Bestätigung der experimentellen Untersuchungen SCHEIDS liess mit Einführung der Liquorelektrophorese nicht lange auf sich warten. LAB-HART 458 u.Mitarb. fanden bei hohem Gamma-Globulingehalt im Liquor eine Linkskurve in der Normomastix- und Goldsolreaktion. Den Gamma-Globulinen wird allgemein eine kolloidfällende Wirkung und den Beta-Globulinen eine schützende Wirkung zugeschrieben (BAUER 40, STEGER 784, FEUDEL 237 u.Mitarb., MATIAR 528 u.Mitarb., C.SCHMIDT 719 u.Mitarb. und andere). Nach H.-J.WEISE 850-851 kann der pathologische Ausfall der Kolloidkurve trotz vorhandener Gamma-Globulinerhöhung durch gleichzeitige Beta-Globulinvermehrung "verschleiert" werden, ebenso wie die gleichzeitige Alpha- und Gamma-Hyperglobulinämie wie ein "stummes" WELTMANNsches Koagulationsband zur Folge hat. Eine "stumme Mastixkurve" bei Nephroseliqüores mit erheblichen Alpha- und Beta-Globulinvermehrungen beschreibt H.-J.WEISE 853 selbst, R.M.SCHMIDT 722, 724 nennt Liquores mit pathologischen Liquorphrogrammen und unauffälligen Kolloidkurven "maskierte" Liquorbefunde und bringt zahlreiche Beispiele mit Beta- oder Gamma-Globulinerhöhung.

Neben den Albuminen sind es die Alpha-Globuline, die die Stabilität des kolloidalen Systems erhöhen (BAUER 47, KNAPP 433), während die Gamma-Globuline zu einer Linkskurve der Mastixreaktion führen, "deren Tiefe und Breite von dem Grad der Vermehrung abhängig ist" (KNAPP 431, 433). Nach DELANK 167, DELANK 169 u.Mitarb. "liegt aber auch hier keine durchaus absolute Parallelität vor". Insbesondere bei mittelgradigen Gamma-Globulinvermehrungen sah er recht unterschiedliche Kolloidkurven. Er möchte den Wirkungsmechanismus der Kolloidreaktionen deswegen nicht allein mit den bisher bekannten Hemmungs- und Fällungseigenschaften der elektrophoretischen Eiweissfraktionen erklären wissen. Die rein quantitative Erklärung der Kolloidkurven durch verschiedene Mischungsverhältnisse der Proteinfractionen, die zuerst so begeistert aufgenommen wurde, machte bald einer vorsichtigeren Einstellung Platz. MUMENTHALER 554 u.Mitarb. vermuten, dass "gewisse, für uns noch nicht fassbare qualitative Eigenheiten der Eiweissfraktionen beim Ausfall der Kolloidkurven mitspielen". HABECK 324, 328 sah pathologische Goldsol- oder Mastixreaktionen fast immer mit einer Gamma-Globulinvermehrung einhergehen, nicht selten fand er aber auch "stumme" Gamma-Globulinvermehrungen, das heisst solche ohne pathologische Kolloidreaktionen. CERVOS-NAVVARO 130 u.Mitarb. sahen sogar einen Fall mit Gamma-Globulinerniedrigung im Liquor und starker Linksausfällung in den Kolloidkurven.

Die meisten der bisher erwähnten Untersuchungen galten neben der Mastixreaktion und ihrer Modifikation ebenso der LANGEschen Goldsolreaktion, die Resultate zeigen auch meist eine gute Übereinstimmung; "lediglich die Ausfällungsmaxima sind in den Goldsolkurven um eine Verdünnung resp. um ein Röhrchen nach rechts verschoben" (MATIER 528 u.Mitarb.). Auch in den experi-

mentellen Arbeiten von K.F.SCHEID 698 u.Mitarb. geht die Goldsolreaktion der Mastixreaktion "weitgehend parallel". Nur ist die Goldsolreaktion der fällenden Eigenschaften der Gamma-Globuline gegenüber weit empfindlicher und somit bei niederen Proteinkonzentrationen der modifizierten Mastixreaktion mitunter überlegen, sie verzerrt aber aus dem gleichen Grunde bei höheren Eiweisskonzentrationen den Sachverhalt. Den Nachteil der schlechten Reproduzierbarkeit der einzelnen Goldsole steht nach K.F.SCHEID 698 u.Mitarb. der Vorteil entgegen, dass die Wasserstoffionenkonzentration relativ konstant bleibt und die Reaktion überhaupt weniger empfindlich für Änderungen des pH ist, dass somit die Dialyse des Liquores gegen Phosphatpuffer nicht unbedingt nötig ist. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von K.F.SCHEID 697, 698 u.Mitarb. fanden McLAGAN 511 und BUNN, dass die Albumine, Alpha- und Beta-Globuline schützend und die Gamma-Globuline fallend auf das Goldsol wirken. Zu ähnlichen Resultaten sind BERNISOHN 71 und BORMANN gekommen, während VYMAZAL 836 u.Mitarb. die rechtsfallende Wirkung der Alpha₂- und Beta-Globuline herausstellen. Über die schützende Wirkung der Beta-Globuline und die fallende Wirkung der Gamma-Globuline ist man sich weitgehend einig, die von PRESS 625 angegebene mit den Beta- und Gamma-Globulinen wandernde Proteinkomponente "S" mit langsamer Sedimentationskonstante, die kolloidschützende Funktion haben soll, ist noch umstritten.

In einer klinischen Studie mit 1225 Liquores bestätigt HABECK 321 die von K.F.SCHEID experimentell gefundene stark fallende Eigenschaft der Gamma-Globuline, allerdings könne man weder aus dem relativen Gamma-Globulingehalt auf den Fällungstyp der Goldsolkurve schliessen noch umgekehrt, auch bei annähernd gleichen Gesamteiweissgehalt und Globulingehalt beobachtete er in der Goldsolreaktion die verschiedensten Fällungstypen (HABECK 322). Ausserdem fand er bei Restzuständen entzündlicher Erkrankungen trotz nicht mehr pathologischer Goldsolreaktion eine anhaltende Gamma-Globulinvermehrung und bei einer flüchtigen Gamma-Globulinvermehrung keine Reaktion der Goldsolkurve. Für die unterschiedliche Goldsolfällung bei gleicher Gamma-Globulingesamtmenge macht HABECK 322 "die Qualität der jeweiligen Gamma-Globuline, bzw. einer Unterfraktion derselben" verantwortlich. Der unterste Gamma-Globulinwert, bei dem ein pathologischer Ausfall der Goldsolreaktion zu erwarten ist, liegt bei 3,3 mg%; er wird von HABECK 321, 322 "kritischer absoluter Gamma-Globulinwert" genannt. Nach anderen Autoren liegt er bei 4,4 mg% (MATIAR 528 u.Mitarb.). Gleichzeitige Gamma-Globulinvermehrung und pathologische Goldsolreaktion sprechen für das Vorliegen einer entzündlichen Erkrankung des Zentralnervensystems. Divergieren Gamma-Globulingehalt und Goldsolreaktion, so liegt eher ein nicht entzündlicher Prozess, beispielsweise ein Hirntumor (HABECK 322) vor. Die gleichzeitige Ausführung von Kolloidreaktion und Liquorelektrophorese ist differentialdiagnostisch also von Bedeutung. DUENSING 207 untersuchte 1941 RIEBELINGS Salzsäure-Collargolreaktion im Verhält-

nis zu den anderen Kolloidreaktionen. Er hat die Fällungszone innerhalb der Schutzzone auf den isoelektrischen Punkt der Eiweisskörper zurückgeführt. Die Kurvenform ist aber ausser von der Proteinzusammensetzung auch von der Pufferung des Liquors abhängig; die Fällzone liegt nach K.F. SCHEID 696 u. Mitarb. in der Nähe des isoelektrischen Punktes der Globulin-Hauptkomponente. Da die Fällungszone infolge zu schneller pH-Änderung von einem Röhrchen zum anderen nicht richtig ausgebildet sein kann, ist die Salzsäure-Collargol-Reaktion in der Praxis nur mit Einschränkung brauchbar. HABECK 323 möchte die Salzsäure-Collargol-Reaktion neben der Goldsolreaktion und der Liquorelektrophorese nicht missen, da sie Ausfällungen zeigen kann bei normaler Goldsolreaktion, das Umgekehrte aber nicht der Fall ist. Da unterhalb eines Gesamteiweissgehaltes von 20 mg% selten, über 30 mg% fast immer eine pathologische Salzsäure-Collargol-Reaktion auftritt, liegt ihr hauptsächliches Anwendungsgebiet in dem Zwischenbereich. Der Ausfall der Salzsäure-Collargol-Reaktion ist einerseits von der absoluten Anzahl der Eiweisspartikel, andererseits aber auch von qualitativen Eigenschaften der Eiweisskörper abhängig, wodurch sich ihr alleiniger pathologischer Ausfall (10 %) bei normaler Goldsolkurve, die sogenannte "kolloidale Dissoziation", erklärt. Diese Liquorkonstellation findet sich klinisch bei einigen nicht entzündlichen Erkrankungen.

Ebensowenig wie die Serumelektrophorese die Labilitätsproben des Serums überflüssig gemacht hat, kann die Liquorelektrophorese die Kolloidreaktionen ersetzen. Da beide Verfahren Aussagen über gänzlich verschiedene Eigenschaften der Liquoreiweisskörper machen, sind ihre Ergebnisse bei einem Vergleich auch nicht völlig zur Deckung zu bringen. H.-J. WEISE 850, 851 hält die Kolloidreaktionen wegen der Denaturierung der Eiweisskörper als "grobe Orientierungsprobe" noch für berechtigt, hält aber die Liquorelektrophorese für feiner und aussagekräftiger. Die Normomastixreaktion zum Beispiel ist ausser von der Eiweisskonzentration von der Elektrolyt- und der Wasserstoffionenkonzentration abhängig, also von 2 Faktoren mehr als die Liquorelektrophorese (R.M. SCHMIDT 722, 731 u. Mitarb.). Die Eiweissfraktionen beeinflussen sich in ihrer Wirkung auf Kolloidsysteme gegenseitig, ein weiterer Einfluss geht von der Höhe des Gesamteiweissgehaltes aus; alle diese Momente entfallen bei der Elektrophorese weitgehend, womit sie sich als die exaktere Methode auszeichnet (BAUER 40). In einer Untersuchung bei multipler Sklerose bemerkten BAUER 53 u. Mitarb., dass bei niedriger Eiweisskonzentration des Liquores eine relative Gamma-Globulinerhöhung am klarsten hervortritt. Bei höherem Eiweissgehalt wird das Liquorphenogramm scheinbar normaler, die Mastixkurve hingegen pathologischer. Zur Feststellung eines organischen Prozesses erweist sich die Mastixkurve als ein feinerer Indikator als die Liquorelektrophorese, eine Gamma-Globulinvermehrung ist aber ein spezifischeres Kriterium für einen entzündlichen Prozess als die Mastixkurve. Weil beide Reaktionen ihre Vorteile besitzen, erscheint es BAUER 53 u. Mitarb. wünschenswert, sie beide nebeneinander auszuführen.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die Bedeutung der Liquorelektrophorese für die Klinik und die theoretische Liquorforschung

Von den mannigfachen physiologischen und pathologischen Vorgängen, anatomischen Befunden und klinischen Erscheinungen haben wir nun insofern ein Bild zu entwerfen versucht, als sie uns für das mit elektrophoretischen Methoden erfassbare Liquoreiweißbild bedeutsam erschienen. Viel Besonderes für das Verständnis der neurologischen Erkrankungen und noch mehr der Schizophrenie und der anderen Psychosen unerlässliche Gesichtspunkte konnte aus dem Aspekt unseres Themas nicht erwähnt werden.

Auch wenn es im Zusammenhang mit den einzelnen Erkrankungen des Zentralnervensystems wiederholt betont worden ist, soll hier noch einmal gesagt werden, dass Befunde, die der Liquor uns in der Klinik gibt, von unterschiedlicher, oft nur untergeordneter Bedeutung sind. Aber auch dort, wo der Liquorbefund einen wesentlichen Baustein zur Diagnose beiträgt und ein wichtiges Hilfsmittel zur Kontrolle des Verlaufs und des Therapieerfolges (z.B. nach Hirntraumen, bei Meningitiden, der multiplen Sklerose und der Neurolues) darstellt, kann er sinnvoll nur im Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen und den anderen Hilfsmitteln ausgewertet werden.

Die Neuroradiologie und die Elektroenzephalographie sind für die Diagnose vieler Erkrankungen des Zentralnervensystems wichtigere Hilfsmittel als die Liquordiagnostik, z.B. bei Tumoren, cerebralen Anfallsleiden und hirnatrophischen Prozessen, bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems kann hingegen der Liquorbefund die Diagnose bestätigen oder ausschließen. In jedem Falle wird der Kliniker aber angesichts der Notwendigkeit, sich vor therapeutischen Entscheidungen auf eine Diagnose festzulegen, jeder Methode für einen differentialdiagnostischen Anhaltspunkt dankbar sein.

Wie wir gezeigt haben, erfuhren die Methoden der Liquordiagnostik durch die Einführung der Elektrophorese eine Bereicherung, die alle, die ihre Ergebnisse kennen, nicht mehr missen möchten.

Wir sind nach einer kurzen Erörterung der Liquoreiweißkörperforschung vor der Einführung der Liquorelektrophorese und nach Erwähnung der wichtigsten Resultate der Serumproteinforschung auf die methodischen Probleme der Liquorelektrophorese, die Voraussetzung sind zum Vergleich der Resultate, eingegangen. In den skandinavischen Ländern ist inzwischen sogar eine Einigung erzielt worden, welche Konzentrationsmethoden und welche Elektrophoresemethoden zu empfehlen sind (CLAUSEN 137 u. Mitarb.), um den Arbeitsgang zu vereinheitlichen und die Ergebnisse besser vergleichbar werden zu lassen.

Nach theoretischen und nach klinischen Gesichtspunkten (eingeteilt in 36 Krankheitsgruppen der Neurologie und Psychiatrie) wurden die Ergebnisse der Papierelektrophorese, der Agarelektrophorese und der immunoelektrophoretischen

Analyse des Liquors besprochen. Im einzelnen können sie hier nicht wieder aufgezählt werden. Doch sollen noch einige Hinweise auf die Bedeutung der erörterten Ergebnisse für die Neurologie gegeben und zukünftige Wege der Liquordiagnostik angedeutet werden.

Im Mittelpunkt der theoretischen Liquorforschung steht -wie vor der Einführung der Liquorelektrophorese- die Frage nach der Herkunft der Liquoreiweisskörper (KAFKA 406), jetzt präzisiert zur Erforschung des Ursprungs und der Bildung von Proteingruppen wie zum Beispiel der einzelnen Fraktionen (FRICK 271-273 u. Mitarb.), der Immunglobuline (HEREMANS 352), Komplementkomponenten (BAMMER 22,23), Gewebsproteine und deren Abbauprodukte (LOWENTHAL 497).

Von nicht geringerem Interesse ist der Einfluss des zeitlichen Ablaufes der Liquorproduktion und der verschiedenen Bildungsorte unter physiologischen und pathologischen Bedingungen auf die Zusammensetzung des Liquors.

Hier berühren sich theoretische und klinische Fragestellung in dem Versuch, die bei pathologischen Verhältnissen gefundenen Liquoreiweissbilder -und die von uns nur am Rande erwähnten, aber nicht zu vernachlässigenden Liquorzellbilder (SAYK 677.678)- funktionell-genetisch zu deuten.

Das gestörte Tempo der Liquorbildung (Hypo- bis Hyperliquorrhoe) hat einen Einfluss auf den Gesamteiweissgehalt und auf die Zusammensetzung des Proteinspektrums. So weist beispielsweise der "subnormale Liquor" eine relative Zunahme der Präalbumine und der Beta-Globuline bei herabgesetztem Eiweisswert auf.

Pathogenetisch mindest ebenso wichtig ist die Änderung des Verhältnisses des vom Plexus chorioideus produzierten Liquoranteils zu den Komponenten, die aus dem Hirnstoffwechsel als Abbauprodukte -einige Proteine aus dem Präalbumin- und Beta-Globulinbereich- und bei immunbiologischen Vorgängen als Endstufen -einige Gamma-Globuline (FRICK 267)- hervorgehen, zu den Protein- und Flüssigkeitsanteilen, die direkt die liquornahen Gefässe permeiert haben- dann gehören quantitativ bedeutsame Teile der Globuline und vermutlich sämtliche Albumine (FRICK 271).

Die Proteine der beiden ersten Gruppen können eher als die direkt aus den Gefässen stammenden eine teilweise Änderung ihres chemischen Aufbaues (z.B. der prosthetischen Gruppen, der Aminosäurezusammensetzung oder der Sekundär. oder Tertiärstruktur) und in einigen Fällen wie dem Transferrin eine Veränderung der Beweglichkeit im elektrischen Feld erfahren.

Eine veränderte Zusammensetzung des Liquors aus den verschiedenen Quellen können einen Hinweis geben auf Ort und Art der Störung.

Veränderungen des Plexus chorioideus wandeln ausser über einen veränderten zeitlichen Ablauf der Liquorbildung über die herkunftsbedingte Zusammensetzung das Eiweisspektrum des Liquors.

Permeabilitätsstörungen des Blut-Hirn- und Blut-Liquorschranksystems

führen zu einer vermehrten Beimengung in normalem Liquor in weniger hoher Konzentration vorkommender Proteine mit einem Molekulargewicht über 200 000 (β_1 -Lipoproteine, Makroglobuline, Fibrinogen), die im Immunphorogramm als deutliche Präzipitationslinien erscheinen und der Kurve des Papier-elektrophorogramms ein anderes, nämlich das für das sogenannte Mischphorogramm (BAUER 40) charakteristische Aussehen geben.

Die durch apo- oder holokrine Sekretion aus lymphoiden Infiltratzellen (wie bei der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis von FRICK 265 aufgezeigt), die von dem Plexus chorioideus produziert und die aus dem Serum durch direkte Permeation stammenden Gamma-Globuline werden bald auch mit den Methoden der Liquordiagnostik unterschieden werden können.

Heute sind von der immunoelektrophoretischen Analyse -betonter anadischer Teil der 7S-Gammalinie und Komponenten, die zu den Makroglobulinen gerechnet werden- und der Agarelektrophorese - hauptsächliche Zusammensetzung erhöhter Gamma-Globuline aus bis zu acht Gruppen mit unterschiedlicher, aber konstanter Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld - schon Hin- weise zur genetischen Differenzierung der Immunoglobuline gegeben.

Vielleicht findet die Einteilung der Gamma-Globulinvermehrung nach dem Verhalten in der Goldsolreaktion -stumme, seröse und kolloidfällende Gamma-Globulinerhöhung (HABECK 321, 322)- ausser durch quantitative (absoluter Gamma-Globulingehalt, Verhältniss zu den "fällungshemmenden" Proteinfractionen) auch durch qualitative Unterschiede eine Erklärung.

Noch sind die Liquoreiweisskörper für uns aber keine chemisch wohldefinierten Individuen, sondern inhomogene Fraktionen, nach ihrer Beweglichkeit im elektrischen Feld oder nach ihrem immunologischen Verhalten eingeteilte Proteingruppen.

Die freie Elektrophorese und die Papierelektrophorese stellen die konsequente Weiterentwicklung der früheren Fraktionierungsmethoden, dem Eiweissquotienten der volumetrischen Methode und den Fraktionen des Aussalzungsverfahrens, dar.

Eine weitere Differenzierung als in die 7 Fraktionen der Papierelektrophorese bietet die Agarelektrophorese mit ihren circa 20 Proteinfractionen. Von uns nur am Rande erwähnt wurde die Stärkegelelektrophorese und nicht berücksichtigt wurden die in der Entwicklung begriffenen Methoden wie die Polyacrylamidscheibenelektrophorese oder die Folienelektrophorese, da hierüber vorerst nur Einzelveröffentlichungen vorliegen (CUNNINGHAM 153A, MONSEU 549 u. Mitarb.).

Mit der immunoelektrophoretischen Methode können mit Antiseren gegen Serumeiweisskörper oder gegen Liquorproteine in normalem Liquor 14-16, in pathologischen Liquores insgesamt bis zu 36 verschiedene immunologisch identische Proteingruppen mit unterschiedlicher elektrophoretischer Beweglichkeit differenziert werden.

Die Enzymelektrophorese sieht weitere Differenzierungsmöglichkeiten. Vielversprechend scheint auch die wiederholte Papierchromatographie nach elektrophoretischer Trennung der Gamma-Globuline zu sein, die uns Aufschluss über die Zusammensetzung der pathologischen Gamma-Globuline bei der multiplen Sklerose und der Neurolues gegeben hat.

Die theoretischen Ergebnisse der Fraktionierung sind nicht einheitlich, zumal die Proteingruppen selbst inhomogen sind und sich unter den unterschiedlichen pathologischen und physiologischen Bedingungen verschieden verhalten.

Mit knappen Schlagworten sei hier noch einmal die -oft nur hypothetische- Bedeutung der einzelnen Fraktionen umrissen:

Die Präalbumine zeigen im Ventrikelliquor absolut und relativ die höchste Konzentration. Da sie besonders in Gewebsextrakten nachweisbar sind, steht der Liquor cerebrospinalis dem Hirngewebe näher als dem Blutserum (LOWENTHAL 497).

Das Albumin wird als weitgehend einheitliche Fraktion aufgefasst, die aus der Leber, im Liquor also immer aus dem Serum, stammt und in den medullären Liquorräumen noch nachströmen kann (FRICK 271 u. Mitarb.).

Die Alpha-Globuline sind bei Entzündungen als erste vermehrt, oft zeigen sie eine Inversion (HANZAL 339 u. Mitarb.). Für den Bereich der Beta-Globuline gibt es wohl noch viele offene Fragen, der Abfall der gesamten Fraktion findet sich vor allem bei Beimischung von Serumproteinen zum Liquor, bei hirnatrophischen Prozessen wurde wiederholt ein Anstieg festgestellt.

Ein Auftreten der Beta₁-Lipoproteine und anderer Makroglobuline im Liquor zeigt eine Schrankenstörung an.

Das Gamma-Globulinkomponentensystem stellt ein weites Arbeitsgebiet für die theoretische Liquorforschung und besonders für die immunoelektrophoretische Analyse dar. Für die Klinik sind die differentialdiagnostischen Möglichkeiten der Agarelektrophorese erwähnenswert. Mittels einer Differenzierung der Gamma-Globulinunterfraktionen ist eine Zuordnung zu Erkrankungen mit einer Schrankenstörung, zur Gruppe der Neuroluesformen, der multiplen Sklerose und der subakuten sklerösen Leukoencephalitis möglich (LOWENTHAL 497).

Nur einer pathogenetischen Betrachtungsweise gelingt es, Liquorbefunde dem klinischen Krankheitsbild zuzuordnen. Auf Schemata für die einzelnen Diagnosen oder Diagnosegruppen haben wir aus dieser Erfahrung verzichtet, sondern haben nur über die teilweise widerspruchsvollen Ergebnisse berichtet und am entsprechenden Ort die Pathogenese der gefundenen Veränderungen diskutiert.

Die Befunde, die wir allgemein den Liquoruntersuchungen entnehmen, sind um so auffälliger, je näher die Beziehung des Krankheitsbildes zu den Liquorräumen ist. Unter den Tumoren zum Beispiel gewähren die klassischen Liquoruntersuchungen, die Papierelektrophorese, die Agarelektrophorese und

die immunoelektrophoretische Analyse am meisten pathologische Ergebnisse bei Neurinomen und Meningiomen, also bei liquorraumnahen Formen, weniger bei Gliomen der Hemisphären oder des Rückenmarks. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Hirnabszessen und Parasitosen; vermutlich wird das Liquorpherogramm auch bei der multiplen Sklerose von den liquorraumnahen Herden am meisten beeinflusst.

Für eine Zusammenfassung der einzelnen klinischen Resultate sind die Ergebnisse zu uneinheitlich, für eine Wiederholung im einzelnen zu zahlreich.

Die von R. M. SCHMIDT 726 vorgeschlagene Einteilung der Liquoreiweissbilder in Liquorhyper- und Liquorhypoproteinosen nach dem Gesamteiweissgehalt und der pathologischen Pherogramme im Liquor Dysproteinosen und Liquorparaproteinosen, benannt nach der vermehrten Fraktion- der Alpha-, Beta- und Gamma-Proteinoase usw., haben wir nicht übernommen. Die Einteilung hat für die Liquorforschung nicht dieselbe Bedeutung wie die analoge in der Serumforschung, wo neben den Dysproteinämien im engeren Sinne die Paraproteinosen einen breiten Raum einnehmen. In der Liquorforschung gibt es aber bisher nur nichtbestätigte Ansätze von primären Paraproteinosen (CERVOS-NAVARRO 130 u. Mitarb., MATIAR-VAHAR 531 u. Mitarb., LOWENTHAL 497). Die Erfahrungen der Serumproteinforschung mit dem Plasmozytom und der Makroglobulinämie, wie sie in der Zusammenfassung von WUHRMANN 772 und MÄRKI zum Ausdruck kommt, müssen erst auf die vermuteten Paraproteinosen des Zentralnervensystems und der Liquorräume angewendet werden.

Um verbindliche Aussagen über den Einfluss eines pathologischen Serum-eiweissbildes auf die Liquoreiweisszusammensetzung zu erhalten, müssten Liquores von Patienten ohne neurologische Krankheiten und ohne Beteiligung des Zentralnervensystems oder seiner Hüllen an der inneren Erkrankung mit der normalen Papierelektrophorese, aber vor allem mit der Agar- und Immunoelektrophorese untersucht werden. Da meist keine Indikation zu einer Liquorentnahme bestehen wird, sind keine Untersuchungsreihen möglich, sondern nur exemplarische Untersuchungen mit allen zur Verfügung stehenden Methoden.

Die Paraproteinämien spiegeln sich meist im Liquorpherogramm wider; diese Resultate verlieren aber durch die wahrscheinlich ubiquitäre Bildung auch der pathologischen Gamma-Globuline nach unserer Ansicht an Gewicht für die Argumentation in der Diskussion, ob sämtliche Serumpherogrammveränderungen auch Liquorpherogrammveränderungen zur Folge haben. Hier muss so scharf wie irgend möglich zwischen Allgemeinerkrankungen und Organerkrankungen - sei es der Meningen oder der Niere- und im Serum-eiweissbild zwischen Dysproteinämien und Paraproteinämien unterschieden werden. Am aufschlussreichsten wären Untersuchungen des Liquoreiweissbildes bei Dysproteinämien, die durch eine interne Organerkrankung bedingt sind, Dies erfordert die Zusammenarbeit eines mit allen Methoden vertrauten Liquorlaboratoriums mit einer Medizinschen Klinik und -nicht zuletzt- die Bereitwilligkeit der Patienten zur

Liquorentnahme aus wissenschaftlichen Gründen. Wenn nur Patienten zu dieser Untersuchung herangezogen werden, bei denen eine Beteiligung des Zentralnervensystems oder seiner Hüllen an dem Krankheitsprozess erwartet wird, erscheint uns die Auswahl zu einseitig.

Mit einem Satz kann die Bedeutung der elektrophoretischen Methoden für die Neurologie zusammengefasst werden:

Die Liquorelektrophorese hat der gesamten Liquorforschung neuen Aufschwung gegeben, nachdem mit den anderen Methoden schon so mannigfaltige Ergebnisse zusammengetragen worden waren (GEORGI 289 und FISCHER), und ihr verholfen zu neuen, die Lumbalpunktion als diagnostischen Eingriff rechtfertigenden Ergebnissen und vor allem zu zahlreichen neuen Fragen, die die Erforschung und damit schliesslich die Vorbeugung, rechtzeitige Erkennung und Behandlung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen zum Ziel haben.

Autor	Jahr	Methode	Vor- fraktion	Albumin	alpha ₁	alpha ₂	Globuline beta	Tau	gamma	Entnahme- ort	Zahl der Fälle
KABAT u. Mitarb.	1942	freie Elektrophorese	5,2	67,3	5,1	20,4	-	-	7,2	-	1
LABHART, H. u. Mitarb.	1951	Microelektrophorese	-	70,0	30,0	-	-	-	-	L.P.	15
SCHNEIDER, M.	1951	Dialyse	-	56,5	9,8	15,8	-	-	18,0	-	5
EWERBECK	1952	Microelektrophorese	-	62,6	5,3	6,04	11,12	14,45	-	-	-
ALY	1952	Überdruckfiltration	4,3	51,3	5,8	8,4	17,1	6,8	6,3	L.P.	15
MATZELT	1952	Azetonfällung	4,2	59,4	13,4	7,7	5,7	9,4	-	-	20
ESSER	1952	Dialyse im Vakuum	-	57,2	5,6	6,7	22,4	-	8,1	-	-
CASPANI	1952	Dialyse	-	69,0	5,9	5,3	7,9	-	12,4	-	2
ESSER, H.	1952	Überdruckfiltration im Überdruck	1,2	56,1	4,7	7,4	24,1	-	6,4	-	-
BÜCHER, T. u. Mitarb.	1952	Azetonfällung	4,4	49,7	15,4	11,5	8,0	11,0	S.O.P.	-	10
ROSSI, G. u. Mitarb.	1953	Dialyse gegen Dextran	-	54,2	10-15,6	15	-	5,6-	-	L.P.	4
				65,0		23,0	-	14,0	-	-	-
MIES, H.J.	1953	Unterdruckfiltration	6,4	53,9	13,4	7,7	5,7	9,4	-	-	26
BAUER, H.	1953	Azetonfällung	4,2	59,4	13,4	8,0	6,2	12,0	-	-	5
PLÜCKTHUN	1953	Dialyse	4,4	52,4	5,3	8,1	18,3	-	11,5	L.P.	-
von OLDERSHAUSEN, H.F.	1953	Überdruckfiltration	4,3	51,3	5,8	8,4	17,1	6,8	6,3	L.P.	15
			2,2-								
GOMIOTA-SANDRUCCI	1954	Dialyse	3,8	57,0	5,9	9,6	8,6	3,6	15,4	-	5
			1 -								
WESSELMANN u. Mitarb.	1954	Ultrafiltration	2	62,6	5,3	6,04	11,1	-	14,45	-	-
ROBOZ u. Mitarb.	1954	Azetonfällung	4,2	57,3	6,1	11,0	9,2	-	16,5	-	1
KUTZIM u. Mitarb.	1954	Ultrafiltration	4,6	52,0	4,5	8,0	16,0	6,0	8,9	L.P.	-
WAGENHOFER	1954		7,2	52,28	12,26	18,75	-	9,5	-	-	-
KUTZIM	1954	Ultrafiltration	2,6	44,0	6,8	10,5	11,7	8,8	15,6	-	-
SCHÖNENBERG	1955	Unterdruck Ultrafiltration	-	58,6	7,7	9,9	12,9	-	6,3	-	-
GRASSI	1955	Dialyse	3,0	51,0	5,0	12,0	13,0	6,0	10	-	5
KNAPP	1955	Überdruck- Ultrafiltration	4,3	46,0	7,2	10,5	14,8	7,4	9,6	S.O.P.	30
SCHMIDT, R.M.	1956	Unterdruck- Ultrafiltration	6,0	53,9	13,5	8,0	6,2	12,0	-	-	-

Normalwerte

Autor	Jahr	Methode	Vor- fraktion	Globuline				gamma	Entnahme- ort	Zahl der Fälle
				alpha ₁	alpha ₂	beta	Tau			
DELANK, H.W.	1956	Überdruck- Ultrafiltration	1,9	59,4	6,4	8,4	15,8	4,2	9,9	L.P.
SCHMIDT, C. u. Mitarb.	1956	Überdruck- Ultrafiltration	5,2	52,9	6,7	8,1	12,2	5,6	9,3	L.P.
SCHMIDT, C. u. Mitarb.	1956	Überdruck- Ultrafiltration	6,4	48,6	7,5	9,4	13,7	6,2	8,2	S.O.P.
HOFMANN, A.	1956	Microelektrophorese	-	62,6	5,4	6,04	11,12	14,45		
TANAKA	1956		-	52,8	7,3	15,8	-	23,6		
KOCH	1956	Dialyse	2,5	54,2	5,5	7,5	15,6	-	14,7	11
MUMENTHALER, M.	1957	Unterdruck- Ultrafiltration	4,4	49,2	6,5	8,1	16,5	9,7	5,6	L.P.
WEISE, H.-J.	1957	Überdruck- Ultrafiltration	2,8	59,1	6,5	7,2	14,0	3,54	6,7	L.P.
WEISE, H.-J.	1957	Überdruck- Ultrafiltration	3,0	57,4	6,6	7,7	14,0	3,95	7,3	S.O.P.
SCHMIDT, R.M.	1957	Unterdruck- Ultrafiltration	6,2	50,6	5,5	7,5	12,5	6,4	11,3	S.O.P.
SCHMIDT, R.M.	1957	Unterdruck- Ultrafiltration	3,8	52,2	6,0	8,3	10,7	6,3	12,7	L.P.
FEUDEL, P.	1958	Überdruck- Ultrafiltration	4,3	46,0	7,2	10,5	14,8	7,4	9,6	S.O.P.
HEDRICH u. Mitarb.	1958		2,4- 7,9	36,6- 69,8	2,1- 9,8	4,3- 12,6	9,7- 19,8	-	2,6- 14,5	
MACHETANZ, E.	1958	Ultrafiltration	1,9	53,4	6,4	8,4	15,8	4,3	9,9	
MATTAR u. Mitarb.	1958	Ultrafiltration	4,8	49,1	5,6	8,3	14,2	4,4	13,6	
BAUER, H.	1961	Agar-Elektrophorese	6,6	63,0	4,9	5,4	8,6	5,9	9,5	30
HANZAL, F.	1958	Dialyse gegen Gummi arabicum	2,9	59,8	4,5	5,6	17,4	-	8,8	S.O.P.
KARCHER u. Mitarb.	1958	Überdruck- Ultrafiltration	-	60,0	13,7	13,7	16,5	-	9,8	84
HILL	1959	Ultrafiltration	4,6	44,6	6,7	9,5	21,3		13,4	S.O.P.
HILL	1959	Ultrafiltration	6,3	46,6	8,1	7,9	19,1		10,3	V.P.
HILL	1959	Ultrafiltration	4,6	49,5	6,7	8,3	18,5		11,2	L.P.
LANZA	1959		7,6	63,6	3,7	3,6	15,3	-	6,2	

Normalwerte

Autor	Jahr	Methode	Vor- fraktion	Albumin	alpha ₁	alpha ₂	Globuline beta	Tau	gamma	Entnahme ort	Zahl der Fälle
LOWENTHAL	1959	Überdruck- Ultrafiltration	-	66,8	4,6	5,3	15,5		7,8		44
LOWENTHAL	1959	Agar-Elektrophorese	6,6	63,9		9,7	9,6	4,3	5,9		23
HABECK	1959	Überdruck- Ultrafiltration	4,2	53,8	6,9	7,6	13,9	5,1	8,5		20
BAUER, H.	1961	Agar-Elektrophorese	6,6	63,9		9,7	9,6	4,3	5,9		
FRICK, E.	1962	Unterdruck- Ultrafiltration	3,5	54,1	6,1	7,7	18,9	-	9,8		30
SCHEIFFARTH, F.	1962	Überdruck- Ultrafiltration	3,4	54,7	8,8	7,9	9,75	5,77	9,8		22
MAIER, K. H. u. Mitarb.	1963	Folienelektrophorese	7,3	54,1	5,4	6,1	14,0	5,2	7,9		5
LOWENTHAL	1964	Ultrafiltration	1,5- 3,9	60 - 65,9	4 - 7,9	5,0- 7,9	13,0- 17,9	3 - 7,9	7 - 11,9		

keine Normalwerte, sondern Richtwerte

Normalwerte

Autor	Albumine	Globuline			Entnahmeort	Zahl der Fälle
		alpha ₁	alpha ₂	beta gamma		
HILL	25,0	21,5	18,8	33,5	L. P.	7
KARCHER	22,0	18,9	22,2	26,5		17
BAUER	14,9	22,7	25,5	33,5		6
FRICK	9,9	20,8	24,9	35,1		30

Glykoproteine

Autor	Diagnose	Gesamt-eiweiß-gehalt	Vorfraktion	Albumin	alpha ₁	alpha ₂	Globuline beta	Tau	gamma	Entnahme-ort	Zahl der Fälle
BAUER	Panencephalitis	31,2	0,2	20,3		5,9	8,0	5,1	51,5		1
BÜCHER	Panencephalitis	48	1,4	24,8		2,2	4,1	6,4	61,1		1
DELANK	subakut sklerosierende Leukoencephalitis	31,2	1,2	21,3	2,6	5,4	12,5	-	57,0	L.P.	1
LOWENTHAL	subakut sklerosierende Leukoencephalitis		2,9	43,4	3,6	5,3	13,7	-	32,8		23
SCHINKO	subakut sklerosierende Leukoencephalitis	53,0	0,7	31,2	4,3	3,9	8,9	4,9	46,1	L.P.	1
SCHMIDT, R.M.	Panencephalitis		1,3	18,0	2,6	2,4	8,0	4,0	63,65		1

Liquorperogrammveränderungen bei Panencephalitiden
(Papierelktrophorese)

1. ABELIN, J.:
Über die quantitative Bestimmung des Eiweisses im Liquor cerebrospinalis.
Schweiz.med.Wschr.73, 332 (1943).
2. ALLEN, R., McCUSHER, J.J. and TOURTELLOTTE, W.W.:
Metachromatic leukocystrophy: clinical, histochemical and cerebrospinal fluid abnormalities.
Pediatrics 30, 629-638 (1962).
3. ALY, F.W.:
Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Med.Diss., Marburg 1952.
4. ALY, F.W.:
Untersuchungen über die elektrophoretisch isolierte Vorfraktion aus Liquor cerebrospinalis.
Biochem.Z.325, 505-514 (1954).
5. ALY, F.W.:
Über das Vorkommen einer elektrophoretisch ähnlich wie das Liquorpraealbumin wandernden Fraktion im Serum.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.61, 284-287 (1955).
6. ALY, F.W.:
Zur Frage der Identität des Präalbumin im Serum und der Vorfraktion im Liquor.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.63, 689-695 (1957).
7. ALY, F.W.:
Klinische Untersuchungen zum tryptophanreichen Präalbumin im Serum.
Klin.Wschr.37, 312 (1959).
8. ALY, F.W. und NIEDERHELLMANN, K.H.:
Untersuchungen zum Präalbumin im menschlichen Serum. I. Mitteilung. Methodische Angaben zum papierelektrophoretischen Nachweis des Präalbumins auf Filterpapier. Quantitative Veränderungen des Präalbumins.
Klin.Wschr.36, 954-959 (1958).
9. ALY, F.W. und SCHAUPP, H.:
Eine quantitative Bestimmung des tryptophanreichen Serumpräalbumin im Agar-Agar.
Clin.chim.Acta 4, 88 (1959).

10. ANDRES, G.:
Proteinpolysaccharides of cerebrospinal fluid in normal and pathological conditions.
Rass.Fisiopat.clin.28, 565-578 (1958).
11. ANTONINI, F.M. e PIVA, G.:
La Sett.Med.40, 455-460 (1952).
12. ANTONINI, F.M.:
Rec.Progr.Med.14, 258-282 (1953).
13. ANTWEILER, H.J.:
Z.angew.Chem.59, 33 (1947).
14. ANTWEILER, H.J.:
Kolloid-Z.115, 130 (1949).
15. ANTWEILER, H.J.:
Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.
Springer, Berlin 1957.
16. APOSTOL, R.R., ROBOZ, E., HESS, W.C. and FORSTER, F.M.:
Changes in the glycoproteins of the cerebrospinal fluid in neurological diseases.
Neurology 6, 859-868 (1956).
17. ARONSON, S.M., SAIFER, A., KNOP, A. and VOLK, B.W.:
Progression of amaurotic family idiocy as reflected by serum and cerebrospinal fluid changes.
Amer.J.Med.24, 390-401 (1958).
18. BAILEY, P.:
Die Hirngeschwülste; 2.Aufl.
Enke, Stuttgart 1951.
19. BAKAY, L.:
Studies on blood-brain barrier with radioactive phosphorus.
Arch.Neurol.Psychiat.70, 30-39 (1953).
20. BAKAY, L.:
Studies of the blood-brain barrier with radioactive phosphorus.
IV.Spatial aspects of phosphate exchange between plasma and brain.
Arch.Neurol.Psychiat.71, 673-683 (1954).
21. BAKAY, L.:
Spinal fluid protein in tumors of the sellar region.
Neurology 8, 455-460 (1958).

22. BAMMER, H.:
Nachweis des beta_{1C}-Globulins als normaler Bestandteil des Liquors durch Immunelektrophorese.
Klin. Wschr. 41, 1084-1085 (1963).
23. BAMMER, H.:
Immunelektrophoretische Darstellung eines thermolabilen und Hydrazin-empfindlichen beta₁-Globulins im menschlichen Serum und Liquor (Eine Komplementkomponente?).
J. Neurol. Sci. 1, 129-151 (1964).
24. BANNWARTH, A.:
Zur Pathologie des Hirntumors. - Liquor und Hirngeschwulst.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 104, 292-343 (1936).
25. BANNWARTH, A.:
Zum Liquorsyndrom des Hirntumors unter besonderer Berücksichtigung der subtentoriellen Geschwülste.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 104, 690-709 (1936).
26. BANNWARTH, A.:
Zum Liquorsyndrom des Rückenmarktumors.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 107, 61-92 (1938).
27. BANNWARTH, A.:
Chronisch lymphocytäre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und "Rheumatismus". Ein Beitrag zum Problem "Allergie und Nervensystem".
Arch. Psychiat. Nervenkr. 113, 284-376 (1941).
28. BANNWARTH, A.:
Die entzündliche Polyneuritis mit dem Liquorsyndrom von Guillain und Barré (Polyradiculitis) im Rahmen einer biologischen Krankheitsbetrachtung.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 115, 566-672 (1943).
29. BANNWARTH, A.:
Zur Klinik und Pathogenese der "chronischen lymphocytären Meningitis".
Arch. Psychiat. 117, 161 (1944).
30. BANNWARTH, A.:
Zur Klinik und Pathogenese der "chronischen lymphocytären Meningitis".
Arch. Psychiat. 117, 682 (1944).

31. BANNWARTH, A.:
Neuritis und Polyneuritis nach Typhus-Paratyphus-Schutzimpfung.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 180, 531 (1948).
32. BANNWARTH, A.:
Über Symptomverbände mit Veränderungen im Liquor cerebrospinalis aus dem Formenkreis der "vegetativen Stigmatisierung".
Fortschr. Neurol. Psychiat. 18, 328-349 (1950).
33. BASSET, J., MACHEBOEUF, M. und WOOLMAN, E.:
zit. nach DEMME, H. Liquor
Fortschr. Neurol. Psychiat. 21, 455-510 (1953).
34. BAUDOUIN, A. et LEWIN, J.:
Compt. rend. Soc. biol. 130, 599-602 (1939).
35. BAUDOUIN, A., LEWIN, J. et HILLION, P.:
Electrophorèse sur papier des proteines du liquide cephalorachidien.
Etude des lipoproteines.
Compt. rend. Soc. biol. 147, 1036-1040 (1953).
36. BAUDOUIN, A., LEWIN, J. et HILLION, P.:
Electrophorèse sur papier du liquide cephalorachidien. Etude des
glycoproteines.
Compt. rend. Soc. biol. 148, 1033-1036 (1954).
37. BAUDOUIN, A., LEWIN, J. et HILLION, P.:
Lipoproteines of the cerebrospinal fluid: lipoproteins component of
the rapid fraction x and the rapid protein of plasma.
Compt. rend Soc. biol. 149, 1093-1097 (1955).
38. BAUER, H.:
Zur klinischen Bewertung der Papierelektrophorese des Liquors. .
Verh. dtsh. Ges. Neurol. ,
ref. in Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 122, 16 (1953).
39. BAUER, H.:
Zur klinischen Bewertung der Papierelektrophorese des Liquors. .
Ber. ges. Physiol. 154, 300 (1952/53)
40. BAUER, H.:
Über die Bedeutung der Papierelektrophorese des Liquors für die klinische
Forschung.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 170, 381-401 (1953).

41. BAUER, H.:
Papieroelektrophoretische Darstellung der proteingebundenen Kohlehydrate und Lipotide des Liquors.
Klin. Wschr. 32, 612 (1954).
42. BAUER, H.:
Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweisskörpern des Blutserums.
Med. Habilitationsschrift, Hamburg 1955.
43. BAUER, H.:
Humorale Reaktionen bei der multiplen Sklerose.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 61, 356-561 (1955).
44. BAUER, H.:
Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweisskörpern des Blutserums. I.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 175, 354-377 (1956).
45. BAUER, H.:
Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweisskörpern des Blutserums. II.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 175, 488-510 (1957).
46. BAUER, H.:
Zur Frage der Identität der Liquorproteine mit den Eiweisskörpern des Blutserums. III.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 176, 126-142 (1957).
47. BAUER, H.:
Die Cerebrospinalflüssigkeit. Neuere Methoden und Forschungsergebnisse als Grundlage der Deutung von Liquorbefunden.
Internist 2, 85-94 (1961).
48. BAUER, H.:
Cerebrospinal fluid.
Wld. Neurol. 2, 254-261 (1961).
49. BAUER, H. und ANGELSTEIN, I.:
Zur Methodik der Gesamteiweissbestimmung im Liquor.
Klin. Wschr. 30, 277-279 (1952).
50. BAUER, H. und BOESCHE, P.:
Die freien Aminosäuren des Liquors bei der multiplen Sklerose.
Klin. Wschr. 35, 511-518 (1957).

51. BAUER, H., GARBADE, K.H. und BÜCHER, T.:
Zbl.ges.Neurol.Psychiat.122, 17 (1953).
52. BAUER, H. und HABECK, D.:
Fortschritte in der Liquorforschung.
Internist 4, 535-542 (1963).
53. BAUER, H. und HEITMANN, R.:
Chemische und serologische Untersuchungen bei der multiplen Skle-
rose.
Dtsch.Z.Nervenheilk.178, 47-77 (1958).
54. BECKER, P.E.:
Familiäre diffuse Sklerose;
in G. von BERGMANNs Hb.d.inn.Medizin; 4.Aufl., Bd.V/3
Springer, Berlin 1953, S.1003-1006.
55. BELANGER, C., LAROCHE, F., POUDRIER, C. and MARTIN, J.:
Studies of the cerebrospinal fluid using paper electrophoresis.
Laval Méd.33, 797-801 (1962).
56. BELANGER, C., MARTIN, J. et DE SOEUR, L.:
Etudes sur le liquide céphalo-rachidien par l'électrophorèse sur
papier. I. Méthodes et valeurs normales.
Laval Méd.26, 622-632 (1958).
57. BELANGER, C. and PLAMODON, C.:
Proteins of the cerebrospinal fluid in conditions involving sclerotic
plaques treated with steroides.
Laval Méd.30, 615 (1960).
58. BELLINI, G. and BIAGINI, R.:
Confronto delle variazioni del fraccato elettroforetico liquorale e
serico nella meningita tubercolosa.
Aggiorn.Pediatr.5, 843
59. BENEDETTI, G., KIND, H. und MIELKE, F.:
Forschungen zur Schizophrenielehre 1951 bis 1955.
Fortschr.Neurol.Psychiat.25, 101-179 (1957).
60. BENEDETTI, G., KIND, H. und JOHANSSON, A.S.:
Forschungen zur Schizophrenielehre 1956 bis 1961.
Fortschr.Neurol.Psychiat.30, 341-505 (1962).
61. BENEKE, G. und BAHN, K.J.:
Veränderungen des Serum- und Liquorperogrammes menschlicher
Leichen in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Tode.
Z.ges.inn.Med.16, 232-236 (1961).

62. BENNHOLD, H.:
Über die Ventrikelfunktion der Serumeiweisskörper.
Ergeb.nn.Med.Kinderheilk.42, 273 (1932).
63. BENNHOLD, H.:
Die pathogenetische Bedeutung des Versagens gewisser Transport-
funktionen des Organismus.
Triangel 4, 98-110 (1963).
64. BERG, G.:
Liquorsymposium in Hamburg 1960
zit.n.BAUER, H. Cerebrospinal fluid
Wld.Neurol.2, 254-261 (1961).
65. BERG, G., GÖTZ, H. und SCHEIFFARTH, F.:
Das Proteinmuster des normalen und pathologischen Liquor cerebro-
spinalis.
Med.Welt 8, 369-370 (1961).
66. BERGMANN, L., GILLAND, O., OLANDERS, S. und SVENNERHOLM, L.:
Clinical profile and paper-electrophoresis in multiple sclerosis.
Acta neurol.scand.40, Suppl.10, 33-48 (1964).
67. BERING, E.A. jr.:
Studies on the role of the choroid plexus in tracer exchanges bet-
ween blood and cerebrospinal fluid.
J.Neurosurg.12, 385-392 (1955).
68. BERING, E.A., jr.:
The composition of cerebrospinal fluid under varying conditions.
Amer.Acad.Neurol., Boston 1957, p.99.
69. BERNARD, R., VIGOUROUX, M., MAESTRAGGI, P., TOGA, M.,
BERNARD, P. et GAUTHIER, A.:
Leucoencephalite subaiguë sclérosante à début pseudotumoral con-
firmée par biopsie cerebrale et étude électrophorétique du liquide
céphalo-rachidien.
Pédiatrie 16, 453-461 (1961).
70. BERNSMEIER, A.:
Differentialdiagnose der Zirkulationsstörungen des Gehirns, der
Meningen und des Rückenmarks;
in BODECHTEL, G. Differentialdiagnose neurologischer Krank-
heitsbilder.
Thieme, Stuttgart 1963, S.165-332.

71. BERNSOHN, J. and BORMAN, E.K.:
Proteins in gold colloidal reaction.
J.clin.Invest.26, 1026 (1947).
72. BERNSOHN, J., BARRON, K.D. and HESS, A.R.:
Separation of brain proteins by starch gel electrophoresis.
Proc.soc.exp.Biol.107, 773-775 (1961).
73. BIAGINI, R. and RADICCHI, M.:
Electrophoretic study of cerebrospinal fluid and blood in neurosyphilis.
Rass.stud.psichiat.44, 674-686 (1955).
74. BIDNIAK, A.:
Eiweissveränderungen im Liquor bei Nucleus-pulposus-Hernien.
Med.S.902-908 (1961).
75. BING, R.:
Medicohistorisches über den Liquor cerebrospinalis.
Schweiz.med.Wschr.82, 204-207 (1954).
76. BISCHOFF, A.:
Der derzeitige Stand der Liquor-Cytodiagnostik.
Schweiz.med.Wschr.90, 479-487 (1960).
77. BISCHOFF, A.:
Das Vorkommen von Plasmazellen im Liquor cerebrospinalis bei
der multiplen Sklerose.
Dtsch.Z.Nervenheilk.185, 606-617 (1964).
78. BLEULER, M.:
Pract.otol-rhino-laryng.10, 156 (1948).
79. BLEULER, M.:
Lehrbuch der Psychiatrie; 10.Aufl.
Springer, Berlin 1960.
80. BLOOMER, H.A., PAPADOPOULUS, N.M. and McLANGE, J.E.:
Cerebrospinal fluid-gamma globulin concentration in myxedema.
J.clin.Endocrin.Metabol.20, 869-875 (1960).
81. BODECHTEL, G.:
Die technischen Hilfsmittel bei der Diagnose des Rückenmarktumors.
Neue med.Welt 19, 517-521 (1950).
82. BODECHTEL, G.:
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.
Thieme, Stuttgart 1963.

83. BODECHTEL, G. und SCHRADER, A.:
Die Erkrankungen des Rückenmarks;
in G. von BERGMANNs Hb.d.inn.Medizin; 4.Aufl., Bd.V/2
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953, S.300-776.
84. BOGAERT, L. van:
Une leuco-encéphalite sclerosante subaiguë.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.8, 101 (1945).
85. BOGOCH, S.:
Cerebrospinal fluid neuraminic acid deficiency in schizophrenia.
Arch.Neurol.Psychiat.80, 221-227 (1958).
86. BOGOCH, S.:
Glycoproteins of human cerebrospinal fluid.
Nature 184, 1628-1629 (1959).
87. BOGOCH, S., DUSSIK, K.T. and CONRAN, P.:
Nervous system glycoproteins in mental disorders. I. A study of
the changes in cerebrospinal fluid glycoproteins and in clinical sta-
tus with electroshock therapy and with pharmacotherapies.
New England J.Med.264, 521-529 (1961).
88. BOHUNEK, V. und MIKULA, F.:
Liquorbefunde bei intracraniellen Tumoren, gewonnen durch stan-
dardisierte Untersuchungsmethoden. - Analyse nach Tumorart.
Nervenarzt 29, 537-540 (1958).
89. BOOIJ, J.:
Electrophoresis in cerebrospinal-fluid-proteins.
Folia psychiat.neerl.52, 247-253 (1949).
90. BOOIJ, J.:
Electrophoresis in cerebrospinal-fluid-proteins.
Folia psychiat.neerl.53, 502-508 (1950).
91. BOOIJ, J.:
Elektrophorese der Eiweissstoffe des Liquors.
Ned.T.Geneesk.94, 69 (1950).
92. BOOIJ, J.:
Electrophoresis in cerebrospinal-fluid-proteins.
Folia psychiat.neerl.55, 137-149 (1952).
93. BOOIJ, J.:
A new component in the electrophoresis diagram of serum of patients
suffering from poliomyelitis acuta anterior.
Folia psychiat.neerl.56, 191-195 (1953).

94. BOOIJ, J.:
Prealbumin in cerebrospinal fluid.
Progr.Neurobiol.,2, 164-171 (1956).
95. BOOIJ, J.:
In ANTWEILER, H.J.: Die qualitative Elektrophorese in der Medizin.
Springer, Berlin 1957, S.164-191.
96. BOOIJ, J.:
The origin of the prealbumin in the cerebrospinal fluid.
Folia psychiat.neerl.,61, 20-26 (1958).
97. BOOIJ, J.:
The cerebrospinal fluid in leuco-encephalitis.
Folia psychiat.neerl.,61, 352-366 (1958).
98. BOOIJ, J.:
Agar-agar electrophoresis as an aid in cerebrospinal fluid diagnostics.
Folia psychiat.neerl.,62, 37-43 (1959).
99. BOCHETTY, V. and KYSELA, B.:
Electrophoresis of cerebrospinal fluid and serum in neuroinfections.
Sborn.ved.Praci.,1, 254-265 (1958).
100. BOUDIN, G., LEWIN, J., DALLOZ, J.C. et HILLION, P.:
Analyse électrophorétique et immunoelectrophorétique de 108 liquides céphalo-rachidiens.
Rev.neurol.,109, 499-512 (1963).
101. BRACKENRIDGE, C.J.:
Cerebrospinal fluid protein fractions in health and disease.
J.clin.Path.,15, 206-210 (1962).
102. BRADSHAW, P.:
The relation between clinical activity and the level of gamma-globulin in the cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis.
J.neurol.Sci.,1, 374-379 (1964).
103. BRAUNMÜHL, A. von:
Alterserkrankungen des Zentralnervensystems;
in LUBARSCH, O., HENKE, F. und RÖSSLE, R.: Hb.der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd.13, I A.
Springer, Berlin 1957, S.337-539.
104. BROMAN, T.:
The permeability of the cerebrospinal vessel in normal and pathological condition.
E.Munksgard, Copenhagen 1949.

105. BRONNESTAM, R., DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
Fibrinogen in cerebrospinal fluid. Fibrinogen demonstrated by micro-immuno-electrophoresis.
Arch.Neurol.4, 288-290 (1961).
106. BRONSKY, D., KAPLITZ, S.E., DUBIN, A. and CHESROW, E.J.:
Electrophoretic partition of cerebrospinal fluid and serum proteins in multiple sclerosis.
J.lab.clin.Med.56, 382-390 (1960).
107. BRONSKY, D., KAPLITZ, S.E., ADE, R.D. and DUBIN, A.:
Spinal fluid proteins in cerebrovascular disease.
Amer.J.med.Sci.244, 54-58 (1962).
108. BRONSKY, D., SHRIFTER, H., DE LA HUERGA, J., DUBLIN, A. and WALDENSTEIN, S.S.:
Cerebrospinal fluid proteins in myxedema with special reference to electrophoretic partition.
J.clin.Endocrin.18, 470-476 (1958).
109. BRUETSCH, L.:
The schizophrenic patients with an increase of the protein content of the cerebrospinal fluid.
Amer.J.Psychiat.115, 545 (1958).
110. BÜCHER, T., BAUER, H. und GARBADE, K.H.:
Stoffwechselermente im Liquor.
Vortrag gem.Sitzung d.Dtsch.Ges.f.Neurol.und d.Dtsch.Ges.f.physiol.Chem. 1952.
111. BÜCHER, T., MATZELT, D. und PETTE, D.:
Papierelektrophorese von Liquor cerebrospinalis.
Naturwiss.39, 114 (1952).
112. BÜCHER, T., MATZELT, D. und PETTE, D.:
Papierelektrophorese von Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.30, 325-330 (1952).
113. BULTMANN, H.G.:
Papierelektrophoretische Untersuchungen der Liquoreiweissfraktionen in Beziehung zum Leichenalter.
Med.Diss., Bonn 1958.
114. BURGMAN, G.P., BIRYUKOVA, L.F. and LOBKOVA, T.N.:
The use of paperelectrophoresis in the study of cerebrospinal fluid proteins and blood serum of patients with brain tumor.
Vop.Nejrochir.22, 31-36 (1958).

115. BURTIN, P.:
Immunochemical studies of the serum albumin and of the gamma-globulins of human serum and various biological fluids in pathological cases.
2. Colloqu. St. Johns Hosp. Brugge 65-68 (1954).
116. BURTIN, P.:
Etudes sur le protéines du liquide céphalo-rachidien.
Clin. Chim. Acta 4, 72-78 (1959).
117. BURTIN, P.:
Les protéines du liquide céphalo-rachidien;
in GRABAR, P. et BURTIN, P.: Analyse immuno-électrophorétique.
Application aux liquides biologiques humains.
Masson, Paris 1960, p.245-252.
118. BURTIN, P.:
Die Proteine im Liquor cerebrospinalis;
in GRABAR, P. und BURTIN, P.: Immuno-elektrophoretische Analyse.
Elsevier, Amsterdam 1964, S.276-284.
119. BURTIN, P. et POCIDALO, J.J.:
Etudes quantitative des gamma-globulines dans le liquide céphalo-rachidien par une méthode immunochemique.
Presse méd. 62, 1072-1074 (1954).
120. BUSCAINO, G.A.:
Acta Neurol. 3, 297-319 (1948).
121. CAGLIERIS, A.N. and CORRIDORI, F.:
Indagine elettroforetica sul comportamento delle proteine sieriche e liquorali nella sclerosi a placche.
Minerva med. 59, 2276-2279 (1959).
122. CAMPANINI, T., DE RISIO, C., CALDONAZZO, C. and VALLA, G.:
Electrophoretic studies of the cerebrospinal fluid and the serum of patients with postencephalic parkinsonism.
Ateneo Parmense 30, 608-615 (1959).
123. CAMPANINI, T., MISSERE, G. and TONINI, G.:
PAS-positive substances in the cerebrospinal fluid; electrophoretic research.
Riv. Sper. Freniat. 84, 119-131 (1960).

124. CANAL, N.:

L'etroforesi su gel di agar del liquide cefalo rachidiano. Indagini sul significato delle variazioni delle frazioni alfa-globuliniche in varie condizioni patologiche.

Sist.nerv.14, 77-89 (1962).

125. CASPANI, R.:

Über die Möglichkeit der Anwendung sowie über die Resultate einer Elektrophorese des normalen Liquors.

Minerva med.43, 1346-1348 (1952).

126. CASPANI, R. und STICCA, C.:

Elektrophoretische Untersuchungen der Liquoreiweisse bei akuter nicht-eitriger Meningitis und Meningoencephalitis.

Minerva pediatri.5, 67-69 (1953).

127. CASPANI, R. und STICCA, C.:

Mincerva med.44, 749 (1953).

128. CASPANI, R., STICCA, C. and TOSCANO, F.:

Electrophoresis of the proteins in the serum and spinal fluid in tuberculosis meningitis.

Arch.Sci.med.97, 1-15 (1954).

129. CASTELLS, C., C.VASQUEZ DE NEGROTT, O., BALEA, E. and PUPPO, A.:

Estudio electroforetico del liquido céfalloarraquideo y del suero sanguíneo en la esclerosis múltiple.

Acta Neurol.3, 201-215 (1957).

130. CERVOS-NAVARRO, J. und MATIAR, H.:

Zur Frage der intrathekalen Regulation und Genese der Liquorproteine.

Dtsch.Z.Nervenheilk.179, 614-638 (1959).

131. CHEVANCE, L.G., GALLI, A. and JEANMAIRE, J.:

Immuno-electrophoretic study of the human perilymph.

Acta oto-laryng., Stockh.52, 41 (1960).

132. CICHON, J.:

Papierelektrophoretische Untersuchungen im Liquor.

Med.Diss., Münster 1956.

133. CLAUSEN, J.:

The serumproteins in normal and pathological spinal fluids.

Acta psychiat.scand.35, Suppl.148, 11-22 (1960).

134. CLAUSEN, J.:
Immunoelectrophoretic investigation of normal and pathological cerebrospinal fluid. Their correlation with findings in human serum.
*Wld.Neurol.*1, 479-490 (1960).
135. CLAUSEN, J.:
Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y.107, 170-172 (1961).
136. CLAUSEN, J.:
Some recent methods for fractionation of proteins employed in diagnostic examination of cerebrospinal fluid. Agar-gel micro-electrophoresis and immuno-electrophoresis.
*Danish Med.Bull.*9, 1-8 (1962).
137. CLAUSEN, J., DENCKER, S.J. and SVENNERHOLM, L.:
Proposed standardisation of analysis of cerebrospinal fluid proteins.
*Acta neurol.scand.*40, Suppl.10, 89 (1964).
138. CLAUSEN, J., KROGSGAARD, A. and QUAADE, F.:
C-reactive protein in cerebrospinal fluid.
*Danish med.Bull.*9, 14-15 (1962).
139. CLAUSEN, J., KROGSGAARD, A. and QUAADE, F.:
Immunoelectrophoretic studies of the cerebrospinal fluid and serum in acute, mainly infectious diseases of the central nervous system.
*J.infect.Dis.*111, 128-134 (1962).
140. CLAUSEN, J., MATZKE, J. and GEBHARDT, W.:
Agar-gel micro-electrophoresis of proteins in the cerebrospinal fluid. Normal and pathological findings.
*Acta neurol.scand.*40, Suppl.10, 49-56 (1964).
141. CLAUSEN, J. and MUNKNER, T.:
Transferrin in normal cerebrospinal fluid.
Nature 189, 60-61 (1961).
142. CLAUSEN, J. and MUNKNER, T.:
Calcium and vitamin B₁₂ binding to proteins in human serum and cerebrospinal fluid.
*Acta path.Microbiol.*54, 129-135 (1962).
143. COIRAULT, R.A., LARGAN and DAVIDOU, P.:
Le syndrom de Guillain-Barré.
Masson, Paris 1958.

144. COLBERG, G.:
Der blutige Liquor.
Med.Diss., Würzburg 1955.
145. COLOMB, H. et MATTERN, P.:
La bêta-2-macroglobuline du liquide céphalo-rachidien dans la trypanosomiase humaine africaine.
Rev.neurol.107, 41-49 (1962).
146. COLOVER, J.:
A micro technique for protein concentration suitable for quantitative electrophoresis of cerebrospinal fluid.
J.clin.Path.14, 559-560 (1961).
147. COLOVER, J., FEINBERG, J.G., TEMPLE, A. and TOOLEY, M.:
A comparison of the measurement of gamma-globulin in cerebrospinal fluid by electrophoretic and immunological methods.
J.clin.Path.16, 370-374 (1963).
148. CORRIDORI, F.:
Investigations on the serum and cerebrospinal fluid protein patterns in pituitary adenomas.
Riv.Neurobiol.5, 3-7 (1959).
149. CORRIDORI, F. and PELLEGRINI, G.:
Behavior of the protein and glucoprotein picture in the cerebrospinal fluid and the serum in cerebral neoplasia.
Riv.Neurobiol.6, 420-428 (1960).
150. CORSINI, F.:
Some orientational studies on the proteins of the cerebrospinal fluid by paperelectrophoresis.
Clin.pediat.36, 33-46 (1954).
151. CREMER, H.D. und TISELIUS, A.:
Elektrophorese von Eiweiss in Filtrierpapier.
Biochem.Z.320, 273-283 (1949).
152. CUCCIA, D. and DOZIO, G.:
Electrophoretic evaluation of cerebrospinal fluid protein modifications after experimental extradural compression.
Boll.Soc.med.chir.11, 22-30 (1957).
153. CUMINGS, I.N.:
The examination of the cerebrospinal fluid and cerebral cyst fluid by paper strip electrophoresis.
J.Neurol., Neurosurg.Psychiat.16, 142-157 (1953).

- 153a. CUNNINGHAM, V.R.:
Analysis of "native" cerebrospinal fluid by the polyacrylamide disc electrophoresis technic.
J.clin.Path.17, 143-148 (1964).
154. CUSHING, H.:
Studies on cerebrospinal fluid.
J.med.Res.31, 1 (1914).
155. CUSHING, H.:
Studies in intracranial physiology and surgery.
London 1926.
156. CUTRONEO, A.:
Modification of a method for concentrating protein of cerebrospinal fluid of electrophoretic investigation.
Aggiorn.pediat.5, 627-633 (1954).
157. CUTRONEO, A.:
Serum and cerebrospinal fluid protein in tuberculous meningitis.
Aggiorn.pediat.6, 333-343 (1955).
158. CUVELIER, R., BERGER, J.A., TRONCHE, P. and CHAGNAUD, J.:
A study of the protein of cerebrospinal fluid. (Cerebrospinal fluid by microelectrophoresis on paper.) The spinal proteinogram.
Ann.Biol.clin.12, 389-397 (1954).
159. DANDY, E.:
Experimental hydrocephalus.
Ann.Surg.70, 129 (1919).
160. DANIELCZYK, W. und KRIVANEC, E.:
Über das Verhalten der Serumeiweissfraktionen bei der multiplen Sklerose.
Wien.klin.Wschr.66, 512 (1954).
161. DATTNER, B. and THOMAS, E.W.:
The management of neurosyphilis.
Amer.J.Syph.26, 21 (1942).
162. DAVIS, B.D., MOORE, D.H., KABAT, E.A. and HARRIS, A.D.:
Electrophoretic, ultracentrifugal and immunochemic studies on Wassermann antibody.
J.Immunol.50, 1 (1945).

163. DAVSON, H.:
Some aspects of the relation between the cerebrospinal fluid and the central nervous system.
Ciba Foundation Symposium 1958, p.189-203.
164. DABSON, H.:
The cerebrospinal fluid.
Ergebn.Physiol.52, 20-73 (1963).
165. DECHAUME, J., MANUEL, Y., BOURRAT, Ch., CREYSSEL, R. et ROBERT, J.M.:
Electrophorèse des protéines du liquide céphalo-rachidien au cours d'affections neurologiques.
J.Méd.Lyon.43, 589-592 (1962).
166. DELANK, H.W.:
Klinische Erfahrungen mit elektrophoretischen Liquoreiweissuntersuchungen.
Dtsch.Z.Nervenheilk.174, 429-442 (1956).
167. DELANK, H.W.:
Der Liquor cerebrospinalis bei den sogenannten Hirnatrophien.
Fortschr.Neurol.Psychiat.25, 355-364 (1957).
168. DELANK, H.W.:
Das Eiweissbild im Liquor cerebrospinalis.
Steinkopf, Darmstadt (im Druck).
169. DELANK, H.W. und MACHETANZ, E.:
Das Syndrom der "proteino-cytologischen Dissoziation" im Liquor cerebrospinalis (unter Berücksichtigung elektrophoretischer Liquor-Eiweissuntersuchungen).
Dtsch.Z.Nervenheilk.174, 189-198 (1956).
170. DELANK, H.W. und SCHIMMELPENNING, G.W.:
Klinischer Beitrag zur subacuten Panencephalitis (unter besonderer Berücksichtigung elektrophoretischer Liquor-Eiweissuntersuchungen).
Arch.Psychiat.Nervenkr.193, 607-615 (1955).
171. DELAY, J., MOLLARET, P., BURTIN, P. and LEMPERIERE, T.:
Immunochemical measurement of gamma-globulins in the cerebrospinal fluid in mental disorders.
Ann.méd.-psychol.114, 834-839 (1956).
172. DEMLING, L., KINZLMEIER, H. und HENNING, N.:
Elektrophoretische Untersuchungen an Strukturelementen der Zelle.
Klin.Wschr.31, 1103-1104 (1953).

173. DEMME, H.:
Liquorbefunde bei Hirngeschwülsten.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 136, 211-225 (1935).
174. DEMME, H.:
Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis.
München-Berlin 1950.
175. DEMME, H.:
Liquor.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 18, 169 (1950).
176. DEMME, H.:
Syphilitische Erkrankungen des Gehirns;
in BERGMANNs Hb.d. inn. Med.; 4. Aufl., Bd. V/3
Springer, Heidelberg 1953, S. 271-372.
177. DEMME, H.:
Liquor
Fortschr. Neurol. Psychiat. 21, 455-510 (1953).
178. DEMME, H.:
Die Bedeutung der Liquoruntersuchung für die Frühdiagnose neurologischer Erkrankungen.
Med. Klin. 51, 85-87 (1956).
179. DEMME, H.:
Liquor:
Fortschr. Neurol. Psychiat. 24, 113-148 (1956).
180. DENCKER, S.J.:
Sex and age as differentiating factors in some cerebrospinal fluid variables.
Kgl. Fysuigraf. bällskaplund. Forl. 30, 79-89 (1960).
181. DENCKER, S.J.:
Variation of total cerebrospinal fluid proteins and cells with sex and age.
Wld. Neurol. 3, 778-781 (1962).
182. DENCKER, S.J.:
Studies on specific cerebrospinal gamma-globulin components.
Acta neurol. scand. 39, Suppl. 4, 317-322 (1963).
183. DENCKER, S.J.:
Immuno-electrophoretic investigation of cerebrospinal fluid gamma-globulins in multiple sclerosis.
Acta neurol. scand. 40, Suppl. 10, 57-64 (1964).

184. DENCKER, S.J., BRÖNNESTAM, R. and SWAHN, B.:
Mikroimmunelectrofores ett bidrag till liquordiagnostiken.
Nord.Med.64, 1477-1480 (1960).
185. DENCKER, S.J., BRÖNNESTAM, R. and SWAHN, B.:
Demonstration of large blood proteins in cerebrospinal fluid.
Neurology 11, 441-444 (1961).
186. DENCKER, S.J., GOTTFRIES, L. and SWAHN, B.:
Paper electrophoretic investigation of protein bound lipides in cerebrospinal fluid. A preliminary report.
Acta med.scand.165, 157-159 (1959).
187. DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
Identification of separate proteins in cerebrospinal fluid with the aid of microimmuno-electrophoresis.
Acta psychiat.scand.36, Supp.150, 319-323 (1961).
188. DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
The diagnostic value of lipoprotein determinations in cerebrospinal fluid.
Acta psychiat.scand.36, 325-336 (1961).
189. DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
Clinical value of protein analysis in cerebrospinal fluid. A micro-immuno-electrophoretic study.
Kungl.Fysiografiska Sällskapetets Handlingar 72, 1-54 (1961).
190. DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
Proteins of central nervous origin present in cerebrospinal fluid.
Natur 194, 288-289 (1962).
191. DENCKER, S.J., SWAHN, B. and URSING, B.:
Protein pattern of cerebrospinal fluid during the course of acute polyradiculoneuropathy.
Acta neurol.scand.175, 449 (1964).
192. DENCKER, S.J. and ZETHAEUS, S.:
Sex differences in total protein content of cerebrospinal fluid.
Acta psychiat.36, 76 (1961).
193. DENIS and AYER:
Arch.intern.Med.26, 436 (1920).
194. DE RISIO, C. and CAMPANINI, T.:
Serum and cerebrospinal fluid electropherograms in multiple sclerosis and other demyelinating conditions.
Riv.Neurobiol.5, 973-985 (1959).

195. DE RISIO, C. and INESI, G.:
The criterion for normality of the proteinograms of human spinal fluid.
Roll.Soc.ital.biol.sper.32, 1278-1280 (1956).
196. DE RISIO, C., TONINI, G. and INESI, G.:
Electrophoretic study of the protein of the cerebrospinal fluid in four cases of cerebral atrophy from various causes.
Boll.Soc.ital.biol.sper.32, 214-217 (1956).
197. DE RISIO, C., INESI, G. and TONINI, G.:
The significance of beta-globulin in human cerebrospinal fluid.
Boll.Soc.ital.biol.sper.32, 1280-1282 (1956).
198. DE RISIO, C., INESI, G. e TONINI, G.:
Applicazioni della elettroforesi su carta nella clinica del liquido cerebrospinale.
Giorn.Psichiatri.85, 209-215 (1957).
199. DE RISIO, C., INESI, G. and TONINI, G.:
Studies of the proteins of human cerebrospinal fluid by paper electrophoresis.
Confinia Neurol.17, 271-288 (1957).
200. DE RISIO, C., INESI, G. and TONINI, G.:
Applicazioni delle elettroforesi su carta nella clinica del liquido cerebrospinale.
G.Biochim.Neuropath.1, 1-7 (1957).
201. DIBBERN, H. und ROPERS, B.:
Liquorbefunde bei multipler Sklerose unter besonderer Berücksichtigung der albumino-kolloidalen Dissoziation.
Dtsch.Z.Nervenheilk.144, 81-91 (1937).
202. DITTMER, A.:
Papiererelektrophorese. Grundlagen - Methodik- Klinik.
Fischer, Jena 1961.
203. DONNASIBILLA, L.B.:
Protein fractions in childrens cerebrospinal fluid.
Acta pediat.latina 8, 224-234 (1955).
204. DONOWAN, A.H., FOOLEY, J.M. and MOLONEY, W.C.:
J.Lab.clin.Med.37, 374 (1951).

205. DOWZENKO, A., WENDER, M. und PATELSUI, J.:
Beitrag zu ungewöhnlich grossen Liquorveränderungen bei der multiplen Sklerose.
Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 81, 144-151 (1958).
206. DUENSING, F.:
Zur Theorie und praktischen Answertung der Goldsolreaktion.
Z. Neur. 169, 471 (1940).
207. DUENSING, F.:
Über Riebelings Salzsäure-Collargol-Reaktion zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis.
Z. Neur. 171, 758 (1941).
208. DUENSING, F.:
Zur Kolloidchemie der Salzsäure-Kollargol-Reaktion.
Arch. Psych. 115, 157-173 (1943).
209. DUENSING, F.:
Elektrophoretische Messung des Liquoreiweisses mit der Xanthoprotein-Reaktion.
Z. Neurol. 178, 218 (1945).
210. DURRUM, E.L.:
J. Amer. Chem. Soz. 72, 2943 (1950).
211. EATON, J.C. and GARDNER, M.D.:
Separation of cerebrospinal fluid proteins by paper electrophoresis.
Biochem. J. 55, 25-26 (1953).
212. EICHHORN, O., GRINSCHGL, G. und MOSCHIK DE REYA, N.:
Über die Schrankenprobleme des Zentralnervensystems.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 118, 274-288 (1952).
213. EICHHORN, O., GRINSCHGL, G. und MOSCHIK DE REYA, N.:
Über die Beziehung zwischen Blut-Liquorschranke und Hirndurchblutung.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 168, 151-163 (1952).
214. EIGLER, J.O.G., WELLMAN, W.E., ROOKE, E.D., KEITH, H.M. and SVIEN, H.J.:
Bacterial meningitis. I. General review (294 cases).
Proc. Mayo Clin. 36, 357-365 (1961).

215. ENGELHARDT, GÖLKE, A., FRICK, E., SCHRADER, A. und STUHL-
FAUTH, K.:
Untersuchungen über Vorkommen und Eigenschaften von Enzymen
und Coenzymen des Kohlenhydratstoffwechsels im Liquor cerebro-
spinalis.
Klin. Wschr. 36, 576 (1958).
216. ERBSLÖH, F.:
Differentialdiagnose der Stoffwechselerkrankungen des Zentralner-
vensystems (Degeneration);
in BODECHTEL, G. Differentialdiagnose neurologischer Krank-
heitsbilder.
Thieme, Stuttgart 1963, S. 593-705.
217. ESKUCHEN, K.:
Liquoruntersuchung;
in Neue Deutsche Klinik, Bd. 6
Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1930.
218. ESSELLIER, A. F. und FORSTER, G.:
Eosinophile Encephalomeningitiden.
Schweiz. med. Wschr. 87, 882-828 (1957).
219. ESSER, H.:
Die elektrophoretische Untersuchung der Liquoreiweisskörper und
ihre klinische Bedeutung.
Münch. med. Wschr. 94, 2313-2318 (1952).
220. ESSER, H.:
Ber. Physiol. 154, 299 (1952/53).
221. ESSER, H.:
Die Liquoreiweisskörper des Menschen.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 122, 16-17 (1953).
222. ESSER, H.:
Elektrophoretische Liquoreiweissuntersuchungen bei organischen Er-
krankungen des Zentralnervensystems.
Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 123, 191 (1953).
223. ESSER, H., HEINZLER, F., KAZMEIER, F. und SCHOLTAN:
Quantitative Serumeiweissfraktionierung mit der Elektrophorese in
Filterpapier.
Münch. med. Wschr. 93, 986-989 (1951).

224. ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Ergebnisse elektrophoretischer Trennungen der Eiweisskörper bei
einem Plasmocytom im Blut, Harn und Liquor.
Med.Klin.47, 535-536 (1952).
225. ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Elektrophoretische Eiweissanalysen im Liquor cerebrospinalis.
Zbl.ges.Neurol.Psychiat.120, 225 (1952).
226. ESSER, H., HEINZLER, F. und WILD, H.:
Ein einfaches Verfahren der Einengung des Liquors cerebrospinalis
zur Bestimmung der Eiweissfraktionen mit Hilfe der Elektrophorese
in Filterpapier.
Klin.Wschr.30, 228-229 (1952).
227. ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Eine Methode zur Gewinnung der Proteine aus Liquor cerebrospinalis
und anderen schwach eiweisshaltigen Lösungen durch Filtration mit
Überdruck für Elektrophorese in Filtrierpapier.
Klin.Wschr.30, 600-601 (1952).
228. ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Elektrophoretische Eiweissanalysen im Liquor cerebrospinalis.
Dtsch.med.Wschr.77, 1329-1330 (1952).
229. ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Vergleichende Untersuchungen 8 essentieller Aminosäuren im Li-
quor cerebrospinalis und im Serum bei normalen Versuchspersonen.
Schweiz.med.Wschr.85, 178-181 (1955).
230. EWERBECK, H.:
Die elektrophoretische Darstellung normalen menschlichen Liquors.
Klin.Wschr.28, 692-693 (1950).
231. FANTUZZI, B. und VELO, E.:
Electrophoretic study of pathologic cerebrospinal fluid in fancy.
Minerva pediat.11, 166-169 (1959).
232. FAVAZZA, F. and LATELLA, S.:
Electrophoretic research on protein of cerebrospinal fluid in normal
subjects and in some meningitis cases.
Giorn.malattie infettive e parassit.7, 324-325 (1955).
233. FEKAS, L.:
Das Serum- und Liquor-Eiweiss bei degenerativen Systemerkrankun-
gen des Nervensystems. Elektrophoretische Durchuntersuchungen.
Wien.Z.Nervenheilk.16, 162-193 (1958).

234. FEKAS, L. und SCHINKO, H.:
Elektrophoretische Unterfraktionen des Liquor-alpha-Globulinkomplexes.
Acta microbiol.hellenica, 4, 35-43 (1959).
235. FELDMAN, S., IZAK, G. and NELKEN, D.:
Blood coagulation studies and serotonin determination in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Acta psychiat.scand. 32, 37-49 (1957).
236. FERRARI, F., CAMPAGNARI, F. and GUIDA, A.:
Phenylpyruvic oligophrenia: New chemicopathological findings.
Minerva med. 46, 119-127 (1955).
237. FEUDEL, P., und KNAPP, A.:
Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis als diagnostisches Hilfsmittel in der Neurologie.
Dtsch. Arch.klin.Med. 205, 18-39 (1958).
238. FEUDEL, P. und WORATZ, G.:
Doppelkurven der Kolloidreaktion (Normomastixreaktion) als Besonderheit des spinalen Kompressionssyndroms.
Dtsch.Z.Nervenheilk. 182, 34-44 (1961).
239. FIELD, E.J. and RIDLEY, A.:
Cerebrospinal fluid gamma-globulin in multiple sclerosis. Observations on its nature.
Brit.med.J. II/1960, p.1053-1055.
240. FIELD, E.O.:
The production of gamma-globulin in the central nervous system.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 17, 228 (1954).
241. FISHER, R.A.:
Statistical Methods for research workers.
London 1950.
242. FISHER, R.A. and YATES, F.:
Statistical tables 1953.
Documenta Geigy 1955, S.26.
243. FISHMAN, R.A. and RANOSHOFF, J.:
Amer.Neur.Ass., p.169 (1955).
244. FISHMAN, R.A., RANOSHOFF, J., OSSERMANN, E.F. and LAWLOR, D.P.:
Factors influencing gradient of proteins in cerebrospinal fluid.
J.clin.Invest. 37, 4119-4124 (1958).

245. FISK, A., CHANUTINU, A. and KLINGMANN, W.O.:
Observations on a rapidly migrating electrophoretic component of cerebrospinal fluid.
Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 78, 1-3 (1951).
246. FLEISCHHACKER, H.:
Toxic-infectious factors in schizophrenia.
Confinia neurol. 18, 217-222 (1958).
247. FLEISCHHACKER, H., LANCASTER, J.B. and WHEELER, A.P.:
Studies in schizophrenia. V. Disturbances of protein and tryptophan metabolism and toxicity of urine.
J. ment. Sci. 105, 313-325 (1959).
248. FLEMMING, H.:
Elektrophoretische Untersuchungen der Liquorproteine. Methodik, Auswertung, Kritik.
Med. Diss., Göttingen, 1958.
249. FOG, T.:
Multiple Sklerose. Eine Standortbestimmung.
Ärztl. Panorama 5, 2-3 (November 1964).
250. FOG, T.:
On the vessel-plaque relationships in the brain in multiple sclerosis.
Acta neurol. scand. Suppl. 10, Vol. 40, 9-15 (1964).
251. FOURNIER, E. and GERVAIS, P.:
Dysproteinorachiasis. The reaction of the beta-lipoproteins in the cerebrospinal fluid.
Laboratoria 15, 353-362 (1960).
252. FRANTZEN, E.:
A survey of methods for the determination of the protein fractions in the cerebrospinal fluid.
Acta Psychiat. Neurol. 30, 217-226 (1955).
253. FRANTZEN, E., FRANTZEN, A., JENSEN, R. and FOG, T.:
Investigation of the protein fractions in the cerebrospinal fluid by ultracentrifugal analysis.
Danish med. Bull. 1, 49-55 (1954).
254. FRAUX, J.:
Electrophoresis of proteins in spinal fluid.
Trav. Soc. pharm. 13, 92-94 (1953).

255. FREEDMAN, D.A. and MERRITT, H.H.:
The cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 28, 428-439 (1950).
256. FREMONT-SMITH, F.:
The nature of the cerebrospinal fluid.
Arch. Neurol. Psychiat. 17, 317 (1927).
257. FRICK, E.:
Serologische Untersuchungen bei multipler Sklerose.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 166, 54-59 (1951).
258. FRICK, E.:
Zur Serologie der multiplen Sklerose.
Klin. Wschr. 32, 450 (1954).
259. FRICK, E.:
Immunologische Untersuchungen an Liquoreiweisskörpern.
Med. Habil., München 1956.
260. FRICK, E.:
Ergebnisse und klinische Bedeutung der modernen Liquorforschung;
Ärztlicher Verein München, Psych. - Neurol. Ges..
Münchn. med. Wschr. 98, 909 (1956).
261. FRICK, E.:
Allergie und Nervensystem.
Dtsch. med. Wschr. 82, 2229-2233 (1957).
262. FRICK, E.:
Immunophoretische Untersuchungen am Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 37, 645-651 (1959).
263. FRICK, E.:
Immunologische Untersuchungen zur Identifizierung einzelner Li-
quoreiweisskörper.
Klin. Wschr. 38, 1135-1139 (1960).
264. FRICK, E.:
Immunoelktrophoretische Untersuchungen zur Spezifität der Li-
quoreiweisskörper.
Klin. Wschr. 40, 152-153 (1962).
265. FRICK, E.:
Untersuchungen über die proteingebundenen Kohlenhydrate und Li-
poide des Liquor cerebrospinalis.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 184, 53-70 (1962).

266. FRICK, E.:
Quantitative Bestimmung des Transferrins im normalen und pathologischen Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.41, 75-78 (1963).
267. FRICK, E.:
Immunohistologische Untersuchungen über die intrathekale gamma-Globulinbildung bei der allergischen Encephalomyelitis.
Z.ges.exp.Med.138, 408-414 (1964).
268. FRICK, E.:
Immunoelktrophoretische Untersuchungen über "spezifische" Proteine im Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.43, (1965) im Druck.
269. FRICK, E. und MEYER, J.-E.:
Über eine besondere Gruppe chronischer Meningitiden unbekannter Ätiologie.
Dtsch.Z.Nervenheilk.181, 46-61 (1960).
270. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:
Immunologische Untersuchungen an Liquoreiweisskörpern.
Z.ges.exp.Med.129, 221-246 (1957).
271. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:
Untersuchungen mit J¹³¹-markiertem Albumin über Austauschvorgänge zwischen Plasma und Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.36, 66-69 (1958).
272. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:
Untersuchungen mit J¹³¹-markiertem gamma-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper.
Klin.Wschr.36, 857-863 (1958).
273. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:
Untersuchungen mit J¹³¹-markiertem Beta-Globulin zur Frage der Abstammung der Liquoreiweisskörper.
Klin.Wschr.38, 1240-1243 (1960).
274. FRICK, E. und SCHEID-SEIDEL, L.:
Untersuchungen zur Pathogenese der experimentellen allergischen Encephalomyelitis.
Dtsch.Z.Nervenheilk.183, 363-376 (1962).

275. FROIN, G.:
Inflammatoires méningées avec réaction chromatique fibrineuse et
cytologique du liquide céphalo-rachidien.
Gaz. Hôp. 76, (1903).
276. FÜHR, J. und HINZ, O.-S.:
Experimenteller Beitrag zur Bestimmung kleinster Eiweissmengen
in biologischem Material.
Klin. Wschr. 33, 87-90 (1955).
277. FUJII, R. und SAHATA, F.:
Zur Frühdiagnostik der tuberkulösen Meningitis mit Ceranin (Fluo-
rescin-Natrium).
Z. Kinderheilk. 73, 1 (1953).
278. FUJIWARA, H. und SANO, E.:
Electrophoretic study on spinal fluid protein in infantile diseases.
Jap. Sc. rev. med. abstr., No. 10556 (1956).
279. GAERTNER, H., LISIEWICA, J. and CAEN, J.:
Antithrombin activity of normal and pathological cerebrospinal
fluid.
Nature 192, 1164-1166 (1961).
280. GALLI, A., JEANMARIE, J. and GERARD, G.:
Immunoelectrophoretic study of proteins from human spinal fluid
with the help of an antispinal fluid serum.
Ann. Biol. clin. 20, 951-956 (1962).
281. GARDNER, W.J., COLLIS, J.S., jr., and LEWIS, L.A.:
Cystic brain tumors and the blood-brain-barrier. Comparison of
protein fractions in cyst fluids and sera.
Arch. Neurol. 8, 291-298 (1963).
282. GAUPP, R., jr. und SCHROEDER, F.:
Über den Liquor bei der Multiplen Sklerose.
Nervenarzt 12, 239-243 (1939).
283. GAVRILESCO, K., COURCON, J., HILLION, P., URIEL, J., LEWIN, J.
et GRABAR, P.:
Etude du liquide céphalo-rachidien humain normal par la méthode
immuno-électrophorétique.
Bull. Soc. Chim. biol. 37, 803-807 (1955).
284. GAVRILESCO, K., COURCON, J., HILLION, P., URIEL, J., LEWIN, J.
and GRABAR, P.:
Nature, Lond. 176, 976 (1955).

285. GAVRILESCO, K., JELLINEK, E.H. and McMENEMEY, W.H.:
Intrathecal administration of purified protein derivative of tuberculin. Observation of Serum and cerebrospinal fluid proteins in patients with multiple sclerosis.
Wld.Neurol.2, 709-719 (1961).
286. GEINERT, F. und MATIAR, H.:
Das elektrophoretische Proteinspektrum in verschiedener Höhe des Liquorsystems.
Dtsch.Z.Nervenheilk.179, 111-119 (1959).
287. GEINITZ, W., SCHILD, W. und SCHRADER, A.:
Untersuchungen über Veränderungen der Lipide und Proteine des Serums bei der multiplen Sklerose.
Klin.Wschr.32, 216-220 (1954).
288. GELLER, D.S. and SMIRNOV, Yu.K.:
Determination of protein fractions of cerebrospinal fluid with the acid of paper electrophoresis.
Lab.Delo.4, 31-35 (1958).
289. GEORGI, F. und FISCHER, O.:
Humoralpathologie der Nervenkrankheiten;
in BUMKE und FOERSTERs Hb.der Neurologie, Bd.7, Teil 1.
Springer, Berlin 1935.
290. GERHARDT-HANSEN, W. and CLAUSEN, J.:
Electrophoresis and immuno-electrophoresis of extractable proteins in brain tissue.
Danish med.Bull.9, 9-14 (1962).
291. GHILMAN, I.M.:
Paper electrophoresis of albumin in the cerebrospinal fluid and the blood serum in tumors of the nervous system.
Z.Neuropat.Psikhiat.60, 402-408 (1960).
292. GIESE, W.:
Die pathologische Anatomie der eitrigen Meningitiden.
Beitr.path.Anat.109, 229 (1944).
293. GLETTENBERG, O.:
Zur Liquordiagnostik der Hirntumoren, insbesondere der Meningiome beziehungsweise der meningealen Tumoren.
Dtsch.Z.Nervenheilk.136, 226-235 (1935).

294. GOA, J. and TVETEN, L.:
Electrophoresis of cerebrospinal fluid protein in certain neurological diseases.
Scand.J.clin.Invest.15, 152-158 (1963).
295. GOLDSTEIN, N.P., HILL, N.C., McKENZIE, B.F., McGUCKIN, W.F., and SVIEN, H.J.:
Identification and qualification of proteins, glycoproteins and lipoproteins of cerebrospinal fluid.
Med.Clin.N.Amer.44, 1053-1074 (1960).
296. GOLDSTEIN, N.P., McKENZIE, B.F. and McGUCKIN, W.F.:
Changes in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis after treatment with intrathecal methylprednisone acetate: a preliminary report.
Proc.Mayo Clin.37, 657-668 (1962).
297. GOLYSH, N.N.:
Protein fractions of blood serum and cerebrospinal fluid in benign tumors of the central nervous system.
Trudy of chetn.Nauch.konf.Rosfor.-na-Donn Med.lust.ca.1956 (Rostov on Don), 763-768.
298. GOLYSH, N.N.:
Über die Zusammensetzung der Eiweissfraktionen im Liquor und Blutserum bei Neoplasmen des Zentralnervensystems.
Vopr.Nejrochir.21, 36-37 (1957).
299. GOMIRATO-SANDRUCCI, M.:
Elektrophoretische Untersuchungen über das Liquoreiweiss und seine Beziehungen zum Serumeiweissbild.
Minerva pediat.6, 173-179 (1954).
300. GORBACHEVA, K.M.:
Electrophoretic study of blood serum proteins and spinal fluid in tumors and inflammatory processes of the central nervous system.
Zhur.Neuropatoli Psikhaitrii S.S.Korsakova 61, 350-358 (1961).
301. GOTTFRIES, I. and DENCKER, S.J.:
Electrophoretic studies on the cerebrospinal fluid.
Acta psychiat.scand.31, 171-172 (1956).
302. GRABAR, P.:
Immunoelktrophoretische Analyse.
Behring Werke Mitteilungen 30, 23-30 (1955).

303. GRABAR, P.:
Triangel 4, 185-196 (1960).
304. GRABAR, P. et BURTIN, P.:
Analyse immuno-électrophorétique.
Masson, Paris 1960.
305. GRABAR, P. und BURTIN, P.:
Immuno-elektrophoretische Analyse.
Elsevier, Amsterdam 1964.
306. GRAY, S.J.:
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y.51, 401 (1942).
307. GRASSI, B., ANDRES, G. and ANDEROLI, M.:
Proteins and glycoproteins in blood and cerebrospinal fluid in normal subjects and patients with meningoencephalomyelitis.
Rass.fisiopat.27, 519-529 (1955).
308. GRASSI, B., ANDRES, G. and ANDREOLI, M.:
Proteins and glycoproteins of cerebrospinal fluid during intraspinal treatment with hydrocortisone.
Rass.fisiopat.clin.28, 697-706 (1956).
309. GRASSMANN, W.:
Neue Verfahren der Elektrophorese auf dem Eiweissgebiet.
Naturwiss.38, 200-206 (1951).
310. GRASSMANN, W. und HANNIG, K.:
Ein einfaches Verfahren zur kontinuierlichen Trennung von Stoffgemischen auf Filterpapier durch Elektrophorese.
Naturwiss.37, 397 (1950).
311. GRASSMANN, W. und HANNIG, K.:
Ein einfaches Verfahren zur Analyse der Serumproteine und anderer Proteingemische.
Naturwiss.37, 496-497 (1950).
312. GRASSMANN, W., HANNIG, K. und KNEDEL, A.:
Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filterpapier.
Dtsch.med.Wschr.76, 333-336 (1951).
313. GRASSMANN, W. und HANNIG, K.:
Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.290, 1-27 (1952).

314. GRASSMANN, W. und HANNIG, K.:
Beiträge zur Methodik der papierelektrophoretischen Serumanalyse.
Klin.Wschr.32, 838-846 (1954).
315. GRASSMANN, W. und HANNIG, K.:
Präparative Elektrophorese;
in HONTEN-WEYLS Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl.,
Bd.I/1
Stuttgart, Georg Thieme 1958, S.685.
316. GREEN, J.B., PAPADOPOULOS, N., CEVALLOS, W., FORSTER, F.M.
and HESS, W.C.:
The cholesterol and cholesterol ester content of cerebrospinal fluid
in patients with multiple sclerosis and other neurological diseases.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.22, 117-119 (1959).
318. GRIES, G., ALY, F.W. und OLDERSHAUSEN, H.F. von:
Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.31, 644-649 (1953).
319. GUILLAIN, G. et BARRE, J.A.:
J.Bull.Soc.med.Hop.Paris 13, 1462 (1916).
320. HABECK, D.:
Vergleichende papierelektrophoretische Untersuchungen von Blut-
und Liquorproteinen als Beitrag zur Frage der Eiweisskörper in der
Cerebrospinalflüssigkeit.
Med.Diss., Münster 1956.
321. HABECK, D.:
Goldsolreaktion und Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
I. Über den kritischen absoluten gamma-Globulinwert.
Arch.Psychiat.Nervenkr.196, 291-296 (1957).
322. HABECK, D.:
Goldsolreaktion und Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
II. Goldsolfällungsausmass und gamma-Globulingehalt.
Arch.Psychiat.Nervenkr.197, 355-366 (1959).
323. HABECK, D.:
Zur Bedeutung der Salzsäure-Collargol-Reaktion in der Liquorei-
weiss-Diagnostik.
Dtsch.Z.Nervenheilk.177, 309-317 (1958).
324. HABECK, D.:
Elektrophorese der Liquoreiweisskörper bei schizophrenen Erkrankun-
gen.
Nervenarzt 30, 396-400 (1959)

325. HABECK, D.:
Die Liquoreiweisskörper bei normalem Pneumencephalogramm.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 180, 501-508 (1960).
326. HABECK, D.:
Die Liquoreiweisskörper bei fehlender Ventrikelfüllung im Pneumencephalogramm.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 180, 406-415 (1960).
327. HABECK, D.:
Die Liquoreiweisskörper bei pathologischem Pneumencephalogramm.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 181, 352-370 (1960).
328. HABECK, D.:
Die Papierelektrophorese der Eiweisskörper des Liquor cerebrospinalis.
Psychiat. Neurol., Basel 139, 185-204 (1960).
329. HABECK, D.:
Der Wandel des elektrophoretischen Liquoreiweissbildes bei Entnahme grösserer Liquormengen.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 181, 445-458 (1960).
330. HABECK, D.:
Liquorsymposium in Hamburg 1960
zit. BAUER, H. Cerebrospinal Fluid
Wld. Neurol. 2, 254-261 (1961).
331. HABECK, D.:
Zur Verminderung des Gesamteiweissgehaltes im Liquor cerebrospinalis (unter besonderer Berücksichtigung der elektrophoretischen Vorfraktion).
Arch. Psychiat. Nervenkr. 202, 354-370 (1961).
332. HABECK, D., KEHRER, H.E. und SCHMIDT, H.:
Beitrag zum postmortalen Eiweissbild des Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 38, 460-461 (1960).
333. HABECK, D., KEHRER, H.E. und SCHMIDT, H.:
Das postmortale Eiweissbild des Liquor cerebrospinalis.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 200, 439-454 (1960).
334. HABECK, D., LENZ, E. und PAAL, G.:
Liquoruntersuchungen nach oraler Poliomyelitischutzimpfung (Sabin) bei Erwachsenen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 204, 389-403 (1963).

335. HAGBERG, B., SOURANDER, P. and SVENNERHOLM, L.:
Diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy.
*J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.*26, 195-198 (1963).
336. HALLETT, J.W., WOLKOWICZ, M.I., LEOPOLD, I.H. and WIJEWSKI, E.:
Cerebrospinal fluid electrophoretograms in optic neuritis.
Arch.Ophthal., Chicago 72, 68-70 (1964).
337. HANN:
Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von R.Brun: Zur Frage der posttraumatischen Epilepsien;
2.Wissenschaftliche Sitzung der Schweizerischen Gesellschaft für Psychiatrie und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft.
*Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat.*76, 363 (1955).
338. HANOK, A.:
Micro modification of a method for the measurement of globulin in cerebrospinal fluid and its application in diagnosis of multiple sclerosis.
*J.Lab.clin.Med.*57, 42-46 (1961).
339. HANZAL, F. and VYMAZAL, J.:
The significance of electrophoretic investigation in inflammatory disease of the nervous system.
*Acta psychiat.scand.*33, 283-295 (1958).
340. HARDY:
*J.Physiol.*24, 288 (1899).
341. HARTER, D.M., YAHR, M.D., and KABAT, E.A.:
Neurological diseases with elevation of cerebrospinal fluid globulin. A. critical review.
*Amer.Neurol.A.*87, 210-212 (1962).
342. HASS, W.K. and HOCHWALD, G.M.:
Studies of cerebrospinal fluid proteins precipitated by zinc sulfate solutions.
Neurology 11, 1071-1075 (1961).
343. HASSIN, G.B.:
The cerebrospinal fluid pathways.
*J.Neuropath.exp.Neurol.*6, 172-176 (1947).
344. HASSIN, G.B.:
Cerebrospinal fluid. Its origin, nature and function.
*J.Neuropath.exp.Neurol.*7, 172-181 (1948).

345. NASSIN, G.B.:
The morphology of the pial blood vessels and its bearing on the formation and absorption of the cerebrospinal fluid.
J.Neuropath.exp.Neurol. 7, 432-438 (1948).
346. HEIDRICH, R., HAMPEL, R. und GÄRTNER, K.:
Liquorbefunde vor und nach Elektrotherapie bei Schizophrenien.
Klin.Wschr. 36, 330 (1958).
347. HEIDRICH, R., HAMPEL, R. und GÄRTNER, K.:
Liquorbefunde vor und nach Elektrotrauma beim Hund.
Z.ges.exp.Med. 130, 232-235 (1959).
348. HEINZLER, F. und JACOB, W.:
Beitrag zur Kenntnis des Eiweissbildes bei der Makroglobulinämie im Serum, Urin und Liquor cerebrospinalis.
Dtsch. Arch.klin.Med. 205, 396-410 (1958).
349. HELLBRÜGGE, T.:
Konnatale Toxoplasmose.
Banaschewski, München-Gräfelfing 1957.
350. HENDERSON:
Cerebrospinal fluid in 302 cases of intracranial tumors, abscess and subdural haematome.
Brit.Med.J. 1, 1461 (1950).
351. HEREMANS, J.:
Les globulines sérique du système gamma. Leur natur et leur pathologie.
Arsia S.A., Bruxelles 1960.
352. HEREMANS, J.:
Die Immunelektrophorese und ihre klinische Bedeutung.
Ergeb.inn.Med.Kinderheilk. 20, 169-257 (1963).
353. HERMANN, G. and ZIEKURSCH, W.:
Preparation of collodion filters for protein fractions of cerebrospinal fluid and protein lipoids.
Ann.Univ.Saraviensie.med. 3, 294-301 (1955).
354. HERMANN, W.:
Der gegenwärtige Stand der Liquorforschung bezüglich des Zentralnervensystems.
Nervenarzt 20, 139 (1949).

355. HESSELVIK, L.:
An electrophoretical study of normal and pathological body fluids.
*Acta med.scand.*101, 461-464 (1939).
356. HILL, N.C., McKENZIE, B.F., McGUICKIN, W.E., SVIEN, H.J. and GOLDSTEIN, N.P.:
The determination and electrophoretic fractionation of serum and cerebrospinal fluid proteins and glycoproteins in neurologic diseases.
Amer.Acad.Neurol., Boston 1957, p.33.
357. HILL, N.C., McKENZIE, B.F., McGUICKIN, W.F., GOLDSTEIN, N.P. and SVIEN, H.J.:
Proteins, glykoproteins and lipoproteins in the serum and cerebrospinal fluid of healthy subjects.
*Proc.Mayo Clin.*33, 686-698 (1958).
358. HILL, N.C., GOLDSTEIN, N.P., McKENZIE, B.F., McGUICKIN, W.F. and SVIEN, H.J.:
Cerebrospinal fluid proteins, glycoproteins and lipoproteins in obstructive lesions of the central nervous system.
Brain 82, 581-593 (1959).
359. HINSBERG, K. und GEINITZ, W.:
Liquor cerebrospinalis;
in HOPPE-SEYLER-THIERFELDERs Hb.der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse, Bd.5, 10.Aufl.
Springer, Berlin 1953, S.300-340.
360. HINSBERG, K. und GLEISS, J.:
Über die Bestimmung der Proteine im Liquor cerebrospinalis.
*Klin.Wschr.*28, 444-448 (1950).
361. HITOSHI, I., FUMIKO, M. and ISAO, M.:
Concentrating dilute protein solutions by using polyethylene glycol.
Cerebrospinal fluid.
*Rinsko no Nippon.*4, 194-197 (1958).
362. HITZIG, W.H.:
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin.
Springer, Berlin 1964.
363. HOCH, H. and CHANUTIN, A.:
Electrophoretic studies on cerebrospinal fluid.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y.81, 628-633 (1952).
364. HOCH, H. and CHANUTIN, A.:
Electrophoretic studies fast moving components of human serum.
*J.biol.Chem.*200, 241-243 (1953).

365. HOCHWALD, G.M. and THORBECKE, G.J.:
Use of an antiserum against cerebrospinal fluid in demonstration of trace proteins in biological fluids.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y.,109, 91-95 (1962).
366. HOCHWALD, G.M. and THORBECKE, A.J.:
Trace proteins in cerebrospinal fluid and other biological fluids.
II. Effect of storage and enzymes on the electrophoretic motility of gamma-trace and beta-trace proteins in cerebrospinal fluid.
Clin.chim.Acta 8, 678 (1963).
367. HOCHWALD, G.M. and THORBECKE, A.J.:
Trace proteins in cerebrospinal fluid and other biological fluids.
I. Effects of various fractionation procedures on beta-trace and gamma-trace proteins and methods for isolation of both proteins.
Arch.Biochem.101, 325 (1963).
368. HOEPFNER, L. und WOLF, H.:
Liquordiagnostik bei Neu- und Frühgeborenen.
Mschr.Kinderheilk.107, 435-438 (1959).
369. HOFF, H. und SCHINKO, H.:
Die Liquordiagnostik der Neurolues.
Wien.med.Wschr.110, 1-76 (1960).
370. HOFMANN, A.:
Veränderungen der Liquoreiweissfraktionen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern.
Med.Diss., Würzburg 1956.
371. HOFMANN, A. und STEGER, J.:
Morphaea mit zentralnervösen Ausfallserscheinungen. (Imitation einer Multiplen Sklerose.)
Nervenarzt 30, 174-177 (1959).
372. HOFMANN, G. und SCHINKO, H.:
Elektrophoretische Trennung von Hirngewebe.
Klin.Wschr.34, 86 (1954).
373. HOHMANN, H.:
Die Eiweissverminderung im Liquor.
Nervenarzt 25, 55-59 (1954).
374. HOMOLKA, J.:
Different behavior of albumins of cerebrospinal fluid during electrophoresis and polarography.
Cas.lék.cesk.96, 741-744 (1957).

375. HOOVER and COOPER:
zit. nach SCHÖNENBERG, H. Der Liquor cerebrospinalis im Kindesalter.
Thieme, Stuttgart 1960.
376. HRAZORA, C.L.:
Electrophoretic examination of the cerebrospinal fluid in basilar meningitis for the identification of mycobacterium tuberculosis.
First Int. 1 Congr.Neurol.Sciences
Brussels 1957.
377. HRAZDIRA, C.L.:
Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors bei tuberkulösen Meningitiden zum Nachweis von Tuberkuloseerregern.
Tuberculosearzt 12, 335 (1958).
378. HUBER, G.:
Klinische und neuroradiologische Untersuchungen an chronisch Schizophrenen.
Nervenarzt 32, 7-15 (1961).
379. INESI, G., DE RISIO, C. and TONINI, G.:
New method of paper elektrophoretic study of proteins in cerebrospinal fluid of men.
Boll.Soc.ital.biol.sper.32, 64-65 (1956).
380. INESI, G., TONINI, G. and DE RISIO, C.:
Rilievi sulla componente praealbuminica delle proteine liquorali nello stato normale e patologico (con particolare riferimento alla malattia epilettica ed altre condizioni convulsivanti).
Boll.soc.ital.biol.sper.32, 1282-1284 (1956).
381. INESI, G., TONINI, G. and DE RISIO, C.:
Studio elettroforetico delle proteine liquorali e seriche in due casi di corea di Huntington.
Riv.neurobiol.2, 665-672 (1956).
382. INESI, G., TONINI, G. and DE RISIO, C.:
Studio elettroforetico delle proteine del liquides cerebrospinale nelle sindromi atrofiche cerebrali.
Acta Neurol.12, 215-226 (1957).
383. JONASESCU, V. und JONASESCU, G.:
Immunoserologische Untersuchungen bei degenerativen Krankheiten des Nervensystems.
Stud.Cercet.Neurol.7, 59-65 (1962).

384. JONASESCU, V.:

La valeur des données électrophorétique en neurologie.
Zh.Nevropat.Psikhiat.Korsakov 82, 648-656 (1962).

385. ISHII, A.:

Paper-electrophoretic studies of cerebrospinal-fluid-proteins of neuropsychopathic patients. I. On the cerebrospinal fluid proteins of the schizophrenic patients.

Folia Psychiat.Neur.Jap.11, 364-369 (1958).

386. IVERS, R.R., McKENZIE, B.F., MCGUCKIN, W.F. and GOLDSTEIN, N.P.:

Spinal fluid gamma-globulin in multiple sclerosis and other neurologic diseases. Electrophoretic patterns in 606 patients.

J.amer.med.Ass.176, 515-519 (1961).

387. JAHNKE, K. und SCHOLTAN, W.:

Die Bluteiweisskörper in der Ultrazentrifuge.

Georg Thieme, Stuttgart 1960.

388. JANSSENS, P.J., CHARLES, P., VAN SANDE, M., KARCHER, D. et LOWENTHAL, A.:

Sur la composition du liquide céphalo-rachidien de sujets atteints de trypanosomiase africaine.

Compt.rend.Soc.biol.152, 356-362 (1958).

389. JANSSENS, P.G., KARCHER, D., VAN SANDE, M., LOWENTHAL, A. and GHYSELS, G.:

Enzymic and electrophoretic study of the cerebrospinal fluid of patients with African trypanosomiasis.

Bull.Soc.path.Exotique 54, 322-331 (1961).

390. JANTZ, H.:

Über Elektrophoreseuntersuchungen bei sympathischen Psychosen.
Nervenarzt 27, 193-203 (1956).

391. JANTZ, H. und WENZKE, U.:

Können die heutigen Methoden der Eiweissbestimmung im Liquor cerebrospinalis befriedigen?

Fortschr.Neurol.Psychiat.30, 80-95 (1962).

392. JOHNSDOTTIR, K. and LOWENTHAL, A.:

Comparative studies on agar gel electrophoresis of spinal fluid from patients with cerebral arteriosclerosis and multiple sclerosis.

Wld.Neurol.3, 659-663 (1962).

393. JUNG, E.:
Untersuchungen über die Antikörpereigenschaften der einzelnen Eiweissfraktionen elektrophoretisch aufgetrennter Seren und Liquores von Luetikern.
Med.Diss., Köln 1958.
394. KABAT, E.A., FREEDMAN, D.A., MURRAY, J.P. and KNAUB, V.:
A study of the crystalline albumin, gamma globulin and total protein in the cerebrospinal fluid of 100 cases of multiple sclerosis and in other diseases.
Amer.J.med.Sci., 219, 55-64 (1950).
395. KABAT, E.A., GLUSMAN, M. and KNAUB, V.:
Quantitative estimation of the albumin and gamma-globulin in normal and pathological cerebrospinal fluid by immunochemical methods.
Amer.J.med.Sci., 4, 653-662 (1948).
396. KABAT, E.A., MOORE, D.H. and LANDOW, H.:
An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins.
J.clin.Invest., 21, 571-577 (1942).
397. KABAT, E.A., LANDOW, H. and MOORE, D.H.:
Electrophoretic patterns of concentrated cerebrospinal fluid.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y. 49, 260-263 (1942).
398. KABAT, E.A., MOORE, H. and LANDOW, H.:
Electrophoretic study of concentrated cerebrospinal fluid.
Arch.of New 49, 481-483 (1943).
399. KABAT, E.A., WAF, A., BEZER, A.E. and MURRAY, J.P.:
Studies on acute disseminated encephalomyelitis produced experimentally in Rhesus monkeys.
J.exp.Med., 93, 615 (1951).
400. KAFKA, V.:
Serologie der Geisteskrankheiten;
Bd.III, allg.Teil III, 1928.
401. KAFKA, V.:
Die Zerebrospinalflüssigkeit.
Deuticke, Leipzig 1930.

402. KAFKA, V.:
Zur Frage der Liquorentstehung im normalen und pathologischen Zustand mit besonderer Berücksichtigung des Kompressionssyndroms.
Dtsch.Z.Nervenheilk.146, 35-53 (1938).
403. KAFKA, V.:
Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten, 5. umgearb. Aufl.
Karger, Basel-New York, 1948.
404. KAFKA, V.:
Der heutige Stand der Liquordiagnostik.
Dtsch.Z.Nervenheilk.163, 564-576 (1950).
405. KAFKA, V.:
Die Bedeutung der fraktionierten Liquoreiweissbestimmung bei Syphilis.
Hautarzt 2, 67-69 (1951).
406. KAFKA, V.:
Zur Frage der Herkunft der Liquoreiweisskörper.
Dtsch.Z.Nervenheilk.168, 77-83 (1952).
407. KAFKA, V.:
Ist die Cerebrospinalflüssigkeit eine Gewebsflüssigkeit?
Dtsch.Z.Nervenheilk.172, 33-42 (1954).
408. KAFKA, V.:
Stehen wir vor einer Krise der Liquordiagnostik?
Dtsch.Z.Nervenheilk.173, 103-110 (1955).
409. KAFKA, V.:
Bemerkungen zur Technik der Eiweissrelation der Cerebrospinalflüssigkeit.
Klin.Wschr.33, 405-406 (1955).
410. KAFKA, V. und RAUTENBERG, H.:
Über neuere Eiweissreaktionen der Spinalflüssigkeit, ihre praktische und theoretische Bedeutung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zum Antikörpergehalt des Liquor cerebrospinalis.
Z.Neur.22, 353-397 (1914).
411. KAFKA, V. und SAMSON, K.:
Die Eiweissreaktionen des Liquor cerebrospinalis.
Z.ges.Neurol.Psychiat.106, 54 (1926).

412. KAFKA, V. und SAMSON, K.:
Die Eiweissreaktionen des Liquor cerebrospinalis. II. Mitteilung.
Z.ges.Neurol.Psychiat.115, 85 (1927).
413. KAFKA, V. und SAMSON, K.:
Die Eiweissreaktionen des Liquor cerebrospinalis. III. Mitteilung.
Z.ges.Neurol.Psychiat.117, 128 (1928).
414. KAFKA, V. und SAMSON, K.:
Die Eiweissreaktionen des Liquor cerebrospinalis. IV. Mitteilung.
Z.ges.Neurol.Psychiat.119, 253 (1929).
415. KAFTOR, F.:
Der praktische Wert der Liquoruntersuchung bei Hirntumoren.
Mschr.Psychiat.114, 36-53 (1947).
416. KAPS, G.:
Über elektrophoretische Untersuchungen an Hirngewebe, insbesondere aus der Umgebung von Tumoren - zugleich ein Beitrag zur Pathogenese von Hirnschwellung und Hirnödern.
Arch.Psychiat.192, 115 (1954).
417. KARCHER, D., LOWENTHAL, A. et VAN SANDE, M.:
L'origine des proteines du liquide céphalo-rachidien.
Clin.chim.Acta 3, 76-83 (1958).
418. KARCHER, D., VAN SANDE, M. et LOWENTHAL, A.:
Electrophorèse des protéines du liquide céphalo-rachidien (nouvelle technique).
Acta clin.belg.12, 538-539 (1957).
419. KARCHER, D., VAN SANDE, M. et LOWENTHAL, A.:
Répartition des glycoprotéines dans le liquide céphalo-rachidien.
Rev.belg.Path.26, 325-334 (1958).
420. KARCHER, D., VAN SANDE, M. and LOWENTHAL, A.:
Microelectrophoresis in agar gel of proteins of the cerebrospinal fluid.
J.Neurochem.4, 135-140 (1959).
421. KAZMEIER, F.:
Vergleichende Untersuchungen über die Aminosäurezusammensetzung des Serum- und Liquoreiweisses.
Z.klin.Med.151, 101-137 (1953).

422. KAZMEIER, F.:
Differentialdiagnose traumatischer und iatrogener Schäden;
in BODECHTEL, G. Differentialdiagnose neurologischer Krank-
heitsbilder, 2.Aufl.
Thieme, Stuttgart 1963, S.787-817.
423. KAZMEIER, F., ESSER, H. und HEINZLER, F.:
Untersuchungen über Eiweiss und Aminosäuren in Blut und Liquor
cerebrospinalis.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.57, 515-519 (1951).
424. KEHRER, F.A.:
Der Hydrocephalus internus und externus.
Karger, Basel 1955.
425. KEY, A. und RETZIUS, G.:
Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes.
I.Hälfte.
Stockholm 1876.
426. KIMBEL, H.K. und BÜNTE, H.:
Die Bestimmung des Gesamteiweissgehaltes aus dem Papierelektro-
pherogramm.
Klin.Wschr.33, 187-188 (1955).
427. KLATZO, I., MIQUEL, J., FERRIS, P.J. and PROKOP, J.D.:
Observations on the passage of the fluorescein labeled serum pro-
teins (FLSP) from the cerebrospinal fluid.
J.Neuropath.exp.Neurol.23, 18-35 (1964).
428. KLIMKE, W.:
Über Dissoziation des lumbalen und suboccipitalen Liquors bei or-
ganischen Erkrankungen des Zentralnervensystems.
Med.Klin.42, 457 (1947).
429. KLOBUSITZKY, D. und KÖNIG, P.:
Arch.exp.Path.Pharmakol.192, 271 (1939).
430. KNAPP, A.:
Über die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Arch.klin.exp.Derm.201, 446-477 (1955).
431. KNAPP, A.:
Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Ärztl.Lab.1, 189-198 (1955).

432. KNAPP, A.:
Differentialdiagnosis of benign and malignant tumors, as well as of inflammatory processes of the central nervous system by the aid of paper electrophoresis of cerebrospinal fluid.
Clin.chim.Acta 3, 45-50 (1958).
433. KNAPP, A.:
Klinik der Neurologie;
in DITTMERs Papierelektrophorese. Grundlagen - Methodik - Klinik.
Fischer, Jena 1961, S.283-310.
434. KNAUFF, H.G.:
The free amino acids of the cerebrospinal fluid.
Nature 182, 937 (1958).
435. KNAUFF, H.G., MALKOWSKY, W. und ZICKGRAF, H.:
Über die Bestimmung der freien Aminosäuren des Liquor cerebrospinalis und ihre Bedeutung für die Klinik.
Klin.Wschr. 36, 739-740 (1958).
436. KNAUFF, H.G., MIALKOWSKY, W. und ZICKGRAF, H.:
Free amino acids in the cerebrospinal fluid and their delution by combined paper chromatographie and electropherographic methods.
Z.klin.Med. 155, 483-505 (1959).
437. KNAUFF, H.G. und ZICKGRAF, H.:
The occurence of free ethanolamie (colamine) in human cerebrospinal fluid.
Zschr.physiol.Chem. 312, 264-272 (1958).
438. KNITTEL, W. und SCHMIDT, R.M.:
Kasuistischer Beitrag zur Hirnzystizerkose.
Psychiat.Neur.med.Psychol. 8, 372 (1956).
439. KOCH, G.:
Beitrag zur elektrophoretischen Untersuchung des Liquor cerebrospinalis im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der Meningitiden.
Z.Kinderheilk. 77, 563-576 (1956).
440. KÖIW, E. and GRÖNWALL, A.:
Staining of protein-bound carbohydrates after electrophoresis of serum in filter paper.
Scand.J.clin.Lab.Invest. 4, 244-246 (1952).
441. KÖNIG:
Actas e Trabelhos do terceiro Congresso Sul-Americano de Chimica Rio de Janeiro et Sao Paulo 2, 334 (1937).

442. KOHLER, C. et MANUEL, Y.:
Premiers résultats de L'électrophorèse des liquides céphalo-rachidiens
prélevés au cours de pneumo-encephalographies chez les jeunes en-
fants.
Pédiatrie 18, 903-907 (1963).
443. KOHN, J.:
A new supporting medium for zone electrophoresis.
Biochem.J. 65, 9 (1957).
444. KOLAR, O.:
Zur diagnostischen Bedeutung der Gamma-Globuline im Liquor ce-
rebrospinalis bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis
bzw. subakuten Panencephalitis.
Acta Univ. palck. Olomucensis 34, 307-315 (1964).
445. KOLAR, O. und BEUTNER, M.:
Bemerkungen zur Makroglobulinbestimmung im Liquor cerebrospi-
nalis bei subakuter Panencephalitis.
Acta Univ. palack. Olomucensis 34, 327-330 (1964).
446. KOLLE, K.:
Heinrich Quincke (1842-1922);
in KOLLEs Grosse Nervenärzte
Thieme, Stuttgart 1959, S.78-84.
447. KOLLE, K., SCHALTENBRAND, G. und TÖBEL, F.:
Zur Frage der infektiösen Polyneuritis.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 167, 215-236 (1952).
448. KOPP, P.:
Liquorbefunde bei endogenen Psychosen und ihre differentialdiagno-
stische Bedeutung.
Z. Neurol. 151, 656 (1934).
449. KOSCIELAK, J., NIEBROJ-DOBOSZ, J. and WARECKA, K.:
Cerebrospinal fluid proteins in multiple sclerosis.
Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 12, 21-27 (1962).
450. KOZIK, M.:
Sclerosis multiplex with an extraordinary inflammatory reaction in
the cerebrospinal fluid.
Neurol. Neurochir. Psychiat. Pol. 10, 277-279 (1960).
451. KRAHL, P. und KESSEL, M.:
Liquorelektrophorese. Die Bedeutung der Papierelektrophorese des
Liquor cerebrospinalis für die Oto-Rhino-Laryngologie.
Arch. Ohr.-Nas.-KehlkHeilk. 166, 275-287 (1954).

452. KUTT, H., GINSBURG, S.M., HURWITZ, L.J. and McDOWELL, F.:
Cerebrospinal fluid in patients with diabetes mellitus.
Amer.Neurol.Assoc., Boston 1960, p.61-62.
453. KUTT, H., HURWITZ, C.J., GINSBURG, S.M. and McDOWELL, F.:
Cerebrospinal fluid in diabetes mellitus.
Arch.Neurol.4, 31-36 (1961).
454. KUTT, H. and McDOWELL, F.:
Abnormal protein fractions of cerebrospinal fluid in neuropsychiatric diseases.
11th Annual meeting of the American Academy of Neurology, Los Angeles 1959.
455. KUTT, H., McDOWELL, F., CHAPMAN, L., PERT, J.H. and HURWITZ, L.J.:
Abnormal fractions of cerebrospinal fluid demonstrated by starch-gel electrophoresis.
Neurology 10, 1064-1067 (1960).
456. KUTZIM, H.:
Die Elektrophorese eiweissarmer Flüssigkeiten.
Dtsch.med.Wschr.79, 168-170 (1954).
457. KUTZIM, H., SCHEID, W. und VON KENNEL, J.:
Die Verschiebung der Bluteiweisskörper im Blut und Liquor bei Syphilis des Zentralnervensystems.
Medizinische 609-612 (1954).
458. LABHART, H., SCHWEIZER, W. und STAUB, H.:
Microelektrophoretische Untersuchungen von normalem und pathologischem Liquor cerebrospinalis.
Confin.neurol.11, 325-339 (1951).
459. LABHART, H. und STAUB, H.:
Helvet.chim.Acta 30, 1954-1964 (1947).
460. LACIGA, Z.:
Electrophoretic studies of cerebrospinal fluid and serum proteins in a case of subacute sclerosing leucoencephalitis;
in BOGAERT, L. van, RADERMECKER, J., HOZAY, J. and LOWENTHAL, A. Encephalitis
Elsevier, Amsterdam 1961, p.652-656.
461. LAGICA, Z., ZIDOVA, V., FISEROVA, E. und PRASEK, L.:
Norms of cerebrospinal fluid in the electrograms.
Čsl.Neurol.19, 256-265 (1956).

462. LACIGA, Z., ZIDOVA, V., FISEROVA, E. and PRASEK, L.:
The diagnostic value of paper electrophoresis in cerebrospinal fluid examinations.
Csl.Neurol. 20, 307-313 (1957).
463. LAFON, R., MONNIER, P. et MINVIELLE, J.:
L'électrophorèse couplée des protéines du liquor céphalo-rachidien et du serum: 150 observations.
Rev.Neurol. 95, 69-73 (1956).
464. LAFON, R., MONNIER, P. et MINVIELLE, J.:
Etude comparée de l'électrophorèse des protéines du sérum et du liquide céphalo-rachidien dans les encéphalopathies alcooliques.
Rev.Neurol. 94, 588-591 (1956).
465. LANG, B.A., BROUCKOVA, V. and BLATAK, F.:
Glycoproteins of cerebrospinal fluid. VI. Glycoproteins of cerebrospinal fluid in psychic diseases.
Acta biol.med.Ger. 7, 96-105 (1961).
466. LANG, B. and LANG, K.:
Glykoproteins of the cerebrospinal fluid. V. Total proteins in the cerebrospinal fluid and sugars bound to them.
Casopis Cekafo ceskych. 99, 95-98 (1960).
467. LANG, B., STEIDEL, L. and TRNECKA, J.:
Glycoproteins of cerebrospinal fluid. III. Cerebrospinal fluid glycoproteins in epilepsy.
Acta biol.med.Ger. 1, 237-244 (1958).
468. LANG, B., MIKULA, F., TRNECKA, J. and BOHUNEK, V.L.:
Glycoprotein fractions of cerebrospinal fluid in various diseases.
First.Int.Congr.Neurol.Sciences,
Sixth International Congr.Neurol.
Brussels 1957.
469. LANG, B., MIKULA, F., TRNECKA, J. and BOHUNEK, V.L.:
Glykoproteide des Liquores. IV. Die Glycoproteide im Liquor bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen.
Klin.Wschr. 37, 639-645 (1959).
470. LANGE, C.:
Über die Ausflockung von Goldsol durch Liquor cerebrospinalis.
Berl.klin.Wschr. 19, 897 (1912).

471. LANGE, C.:
Interpretation of findings in the cerebrospinal fluid.
J.Lab.clin.Med.30, 1006 (1945).
472. LANGE, C.:
Interpretation of findings in the cerebrospinal fluid.
J.Lab.clin.Med.31, 552-559 (1946).
473. LANGE, C. and MILLER, J.K.:
Interpretation of findings in the cerebrospinal fluid. IV. Syndrom
of normality.
J.Lab.clin.Med.36, 399 (1950).
474. LANZA, A. et LOMBARDO, G.:
Sulle frazioni proteiche liquorali del bambino normales.
Boll.Soc.ital.biol.sper.35, 1561-1563 (1959).
475. LASS, A. und TEPE, H.J.:
Zur Methodik der Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Ber.Physiol.154, 299 (1952/53).
476. LASS, A., TEPE, H.J.:
Beitrag zur Methodik der Papierelektrophorese von Liquor cerebro-
spinalis.
Ärztl.Fortschr.7, 74-76 (1953).
477. LATERRE, E.C., HEREMANS, J.F. et DEMANET, G.:
La pathologie des proteines di liquide céphalo-rachidién. Etude
électrophorétique et immuno-électrophorétique.
Rev.neurol.107, 500-521 (1962).
478. LATERRE, E.C. and HEREMANS, J.F.:
A note on proteins apparently "specific" for cerebrospinal fluid.
Clin.chim.Acta 8, 220-226 (1963).
479. LEHMANN, H.J. and TARNOW, G.:
Liquorveränderungen und Blasen-Mast-Darfstörungen bei der heri-
ditären spastischen Spinalparese.
Arch.Psychiat.Nervenkr.204, 603-609 (1963).
480. LEMMON, L.L., DREW, ALL., GLIMM, J.G. and HIGGINS, J.F.:
Study of cerebrospinal fluid proteins with paper electrophoresis.
III. The Guillain-Barrésyndrome (preliminary report).
Univ.Mich.med.Bull.23, 102-110 (1957).

481. LEMMON, L.L., DREW, A.L., GLIMM, J.G. and HIGGINS, J.E.:
Study of cerebrospinal fluid proteins with paper electrophoresis.
II. Techniques for quantitation of serum and cerebrospinal fluid.
Univ.Mich.med.Bull.23, 58-68 (1957).
482. LEMMON, L.L., NEWMAN, N.A. and DE JONG, R.N.:
Study of cerebrospinal fluid proteins with paper electrophoresis.
I. A review of literature.
Univ.Mich.med.Bull.23, 3-32 (1957).
483. LEMMON, L.L., TOURTELLOTTE, W.W., GLIMME, J.G. and HIGGINS, J.E.:
Study of cerebrospinal fluid proteins with paper electrophoresis.
IV. Methods for concentrating dilute protein solutions.
Univ.Mich.med.Bull.23, 135-138 (1957).
484. LEMMON, L.L., TOURTELLOTTE, W.W., HIGGINS, J.E. and PARKER, J.A.:
Study of cerebral fluid proteins with paper electrophoresis.
V. Outline of a method for comparing protein fractions of blood, serum and cerebrospinal fluid (preliminary report).
Univ.Mich.med.Bull.23, 173-177 (1957).
485. LENNARTZ, H.:
Antikörpnachweis im Liquor bei der Mumpsinfektion.
Klin.Wschr.31, 957-958 (1953).
486. LEONOVICH, A.L. and ROGOTANSKAYA, F.A.:
Relation between the protein fractions in the spinal fluid and serum of the blood in patients suffering from multiple sclerosis.
Wld.Neurol.1, 150-155 (1960).
487. LETTERER, E.:
Allgemeine Pathologie. Grundlagen und Probleme.
Thieme, Stuttgart 1959.
488. LEVI, P.G.:
Electrophoretic determination of serum and cerebrospinal fluid proteins in idiopathic epileptic patients.
Neuropsychiat.11, 529-539 (1955).
489. LICHT, E., MONKOWSKI, J. and MACHOY, Z.:
The electrophoretic protein picture in serum and cerebrospinal fluid in the course of tuberculous meningitis.
Clin.Pediat.41, 1050-1064 (1959).

490. LOBKOVA, T.N.:
Protein composition of the cerebrospinal fluid and blood serum in
cysticercosis of the central nervous system.
Vopr.med.Khimii 10, 261-264 (1964).
491. LONGSWORTH, L., SHEDLOWSKI, T. and McINNES, D.A.:
Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood
serum and plasma.
J.exp.Med.70, 399 (1939).
492. LOTMAR, F.:
Beitrag zum Liquorbefund bei multipler Sklerose.
Schweiz. Arch.Neurol.Psychiat.65, 193 (1950).
493. LOWENTHAL, A.:
L'électrophorèse des Proteines du liquide céphalo-rachidien en clinique
humaine.
Rev.méd.Bruxelles 15, 101-132 (1959).
494. LOWENTHAL, A.:
Application of electrophoresis to the study of the proteins of the
central nervous system.
495. LOWENTHAL, A.:
Liquorsymposium in Hamburg 1960;
in BAUER, H. Cerebrospinal fluid.
Wld.Neurol.2, 254-261 (1961).
496. LOWENTHAL, A.:
Acquisitions nouvelles pour l'étude électrophorétique du liquide cé-
phalo-rachidien dans les affections démyélinisantes de l'homme et
de l'animal.
Rev.neurol.107, 144-146 (1962).
497. LOWENTHAL, A.:
Agar gel electrophoresis in neurology.
Elsevier, Amsterdam 1964.
498. LOWENTHAL, A., KARCHER, D. and VAN SANDE, M.:
Electrophoretic studies of central nervous system proteins.
Exp.Neurol.1, 233-247 (1959).
499. LOWENTHAL, A., KARCHER, D. and VAN SANDE, M.:
Measurements of relative mobility after agar electrophoresis as
means of identification of spinal fluid protein fractions.
Protides Biol.Fluids, Proc.7th colloqu.
Bruges, Belg.1959, p.309-393.

500. LOWENTHAL, A., KARCHER, D. and VAN SANDE, M.:
Relative mobilities of beta-globulin of serum and cerebrospinal fluid.
*Rev.franc.Et.clin.biol.*5, 1015-1017 (1960).
501. LOWENTHAL, A., KARCHER, D. et VAN SANDE, M.:
Analyse électrophorétique des protéines sériques dans la leucoencéphalite sclérosante subaigue. Livre Jubilaire du Dr.L.van Bogaert.
Acta Medica Belgica, Bruxelles 1962, p.506-514.
502. LOWENTHAL, A. et PETRE-QUADENS, O.:
Intérêt de l'électrophorèse en agar des protéines du liquide céphalo-rachidien pour l'établissement du diagnostic différentiel en neurologie.
*Rev.franc.Et.clin.biol.*8, 255-263 (1963).
503. LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. and KARCHER, D.:
The differential diagnosis of neurological diseases by fractionating electrophoretically the cerebrospinal fluid gamma-globulins.
*J.Neurochem.*6, 51-56 (1960).
504. LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. et KARCHER, D.:
Enzymo-électrophorèse du liquide céphalo-rachidien.
J.Physiol., Paris 52, 157 (1960).
505. LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. and KARCHER, D.:
Heterogenity of lactic dehydrogenases in cerebrospinal fluid.
*J.Neurochem.*7, 135-140 (1961).
506. LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. et KARCHER, D.:
Fractionnement électrophorétique des déhydrogénases de l'acide lactique et de l'acide malique du liquide céphalo-rachidien et des extraits cérébraux chez l'homme et l'animal.
*Pure appl.Chem.*3, 411-418 (1961).
507. LÜTHY, F.:
Liquor cerebrospinalis;
in *Hb.der inn.Med.*, Bd.V/1
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953, S.1048-1084.
508. LUSCHKA:
Die Aderhautgeflechte des menschlichen Gehirns.
Berlin 1955.

509. MACHETANZ, E. und HABECK, D.:
Liquorelektrophoretische Untersuchungen bei neurologischen Erkrankungen im Kindesalter (Papierlektrophorese).
Z.Kinderheilk.81, 454-471 (1958).
510. MACHETANZ, E. und HABECK, D.:
Ist die Hypoxie des Zentralnervensystems ein ursächlicher Faktor der beta-Globulinvermehrung im Liquor? Liquorelektrophoretische Befunde von Kindern mit angeborenem Herzfehler.
Arch.Psychiat.Nervenkr.201, 418-425 (1961).
511. McLAGAN, N.F. and BUNN, D.:
Biochem.J.41, 580 (1947).
512. McPHERSON, C.F.C.:
Purification of the gamma globulin characteristic of cerebrospinal fluid.
Canad.J.Biochem.40, 1812-1818 (1962).
513. McPHERSON, C.F.C. and COSGROVE, J.B.R.:
Immunochemical evidence for a gamma-globulin peculiar to cerebrospinal fluid.
Canad.J.Biochem.Physiol.39, 1567-1576 (1961).
514. MAGENDIE, F.:
Recherches physiologiques et cliniques sur le liquide céphalo-rachidien ou cérébrospinal.
Mequignon-Marvis Fils, Paris 1842.
515. MAIER, K.H. und VOGGEL, K.:
Ein neues Trägermaterial für die elektrophoretische Auftrennung.
Z.analyt.Chem.186, 257 (1962).
516. MAIER, K.H. und VOGGEL, K.:
Zur Methodik der Anreicherung und Elektrophorese von Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.41, 286-290 (1963).
517. MAKAROV, A.Yu.:
Glycoproteins of the spinal fluid and blood serum in diseases of nervous system.
Voprosy Med.Khim.6, 573-578 (1960).
518. MAKAROV, A.Yu.:
Paper electrophoresis of proteins, lipoproteins and glycoproteins of spinal fluid.
Lab.Delo.6, 39-44 (1960).

519. MAKAROV, A. Yu.:
The cerebrospinal fluid of the 3rd ventricle in comparison with that of the lateral entriates in tumors and inflammatory processes in the brain.
Zh.Neuropat.J.Psikhiat.60, 409-416 (1960).
520. MAKAROV, A. Yu.:
The lipoproteins of cerebrospinal fluid and serum in patients with tumors and chronic inflammation of the nervous system.
Zh.Neuropat.Psikhiat.62, 537-543 (1962).
521. MALLISON, R.:
Senile und präsenile Hirnkrankheiten;
in BERGMANNs Hb.der inn.Med., 4.Aufl., Bd.5/III.
Springer, Berlin 1953, S.1031-1081.
522. MANUEL, Y.:
Some early date on the clinical importance of the electrophoretic study of biological fluids other than blood serum.
Lyon Med.94, 71-82 (1962).
523. MARBURG, O.:
Multiple Sklerose;
in BUMKE und FOERSTERS Hb.der Neurologie.
Springer, Berlin 1936.
524. MARIONI, R. and GIONTA, D.:
Blood and cerebrospinal fluid mucoprotein in tuberculous meningitis.
Giorn.mal.infettivea parassit.9, 1042 (1957).
525. MARZI, F. and TURCHINI, G.:
Electrophoresis of the post-mortem liquor al alterations.
Riv.Neurobiol.7, 214-219 (1961).
526. MATIAR, H.:
Die Erhöhung der beta-Globuline im Liquor.
Dtsch.Z.Nervenheilk.180, 191-215 (1960).
527. MATIAR, H. und SCHMIDT, C.:
Die Veränderungen der Liquorproteine bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen.
528. MATIAR, H. und SCHMIDT, C.:
Die Erhöhung der gamma-Globuline im Liquor.
Dtsch.Z.Nervenheilk.178, 300-312 (1958).

529. MATIAR-VAHAR, H.:
Zur Humoralgie der Neurolues.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 185, 521-556 (1963).
530. MATIAR-VAHAR, H. und GEINERT, F.:
Electrophoretic patterns of logarithmic spinal fluid proteins during pregnancy and in the puerperium.
Arch. Gynäkol. 194, 558-563 (1961).
531. MATIAR-VAHAR, H. und FLOHR, W.:
Die proteingebundenen Lipide des Liquor cerebrospinalis.
(im Druck).
532. MATTERN, P.:
A propos de la présence de beta₂-macroglobuline dans le liquide céphalo-rachidien.
C.R. Soc. Biol. 156, 158-161 (1962).
533. MATTERN, P.:
High macroglobulinorachie in patients suffering from African trypanosomiasis.
Ann. Inst. Pasteur 102, 64-68 (1962).
534. MATULAY, F., WAGENHOFER, E. and NEORAL, Z.:
Electrophoretic spectra of serum and liquor in some central nervous system diseases.
Csl. Psychiat. 53, 301-317 (1957).
535. MATZELT, D.:
Die papierlektrophorese des Liquor cerebrospinalis und ihre Besonderheiten.
Med. Diss., Hamburg 1952.
536. McMENEMEY, W.H. and GAVRILESCU, K.:
The inflammatory state as revealed electrophoretically in serum in multiple sclerosis.
Z. Immunforsch. 126, 76-84 (1964).
537. MENOZZI, L. and BERTELLI, G.:
Electrophoretic study of cerebrospinal fluid protein in tuberculosis meningitis.
Progr. Med. 14, 260-265 (1958).
538. MERRIT, H.H.:
Textbook of Neurology, 2. Aufl.
Lea and Febiger (1959).

539. MERRIT, H. and FREMONT-SMITH, F.:
The cerebrospinal fluid.
W.B. Saunders 1938.
540. MESTREZAT, W.:
Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique.
Med.Diss., Paris 1911.
541. METAIS, P., WARTER, J. et ROUPERT, G.:
L'électrophorèse des protéines du liquide céphalo-rachidien.
Ann.biol.clin.Paris 15, 398-401 (1957).
542. MEYER, H.H.:
Der Liquor.
Springer, Berlin 1949.
543. MEYER, H.J.:
Liquorveränderungen bei Hirntumoren.
Arch.Psychiat.Nervenkr.182, 681-701 (1949).
544. MICHAELIS:
Elektrische Überführung von Fermenten. I. Das Intervin.
Biochem.Z.16, 81 (1909)
545. MIES, H.J.:
Einengung von Liquor cerebrospinalis als Vorbereitung zur Papier-
elektrophorese. Ein einfaches und schonendes Verfahren.
Klin.Wschr.31, 159-161 (1953).
546. MIURA, I.:
Studies on the protein fractions of cerebrospinal fluids in cases of
general paresis and their changes along the cours of antiluetic ther-
rapies - by means of paper electrophoresis.
Psychiat.Neurol.Jap.61, No.2, Suppl.219-238 (1959).
547. MOESCHLIN, S.:
Veränderungen des Liquor cerebrospinalis beim pasmocytären Mye-
lom.
Schweiz.med.Wschr.24, 1043 (1943).
548. MOLLARET, P., DELAY, J., BURTIN, P. and LEMPERIERE, Th.:
Immunochemical determination of gamma-globulins in the spinal
fluid of mental patients.
Semaine de hôp Paris 32, 1149-1153 (1956).

549. MONSEU, G. and CUMINGS, J.N.:
Polyacrylamide disc electrophoresis of the proteins of cerebrospinal fluid and brain.
*J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.*28, 56-60 (1965).
550. MOORE, D.H., ROBERTS, I.B., COSTELLO, M. and SCHONBERGER, T.:
*J.Biol.Chem.*180, 1147 (1949).
551. MOROOKA, M.:
Paper electrophoresis study on cerebrospinal fluid protein fractions in neurosurgery.
*Arch.Jap.chir.*29, 430-446 (1960).
552. MUELLER, H.:
Elektrophoretische Untersuchungen über Serum und Liquor.
Med.Diss., Hamburg 1956.
553. MUMENTHALER, M. und MÄRKI, H. sen.:
Über die Methodik und die Bedeutung der Liquorelektrophorese.
Helv.med.Acta 23, 539-544 (1956).
554. MUMENTHALER, M. und MÄRKI, H. sen.:
Über die Liquorelektrophorese. Methodik und klinische Anwendung.
*Klin.Wschr.*35, 1-7 (1957).
555. NALDI, Z.G.:
Electrophoretic investigation of the cerebrospinal fluid proteins in toxic enteritis in infants.
*Clin.Pediat.*43, 450-461 (1961).
556. NAKAJAMA, K.:
Paper electrophoretic studies on cerebrospinal fluid proteins.
I. Studies on normal cerebrospinal fluid protein fractions and influence of serum protein on cerebrospinal fluid protein pattern in various pathologic conditions.
*Jap.Arch.intern.Med.*6, 221-230 (1959).
557. NAKAJAMA, K.:
Paper electrophoretic studies on cerebrospinal fluid proteins.
II. Studies on cerebrospinal fluid protein fractions upon intracranial and intraspinal inflammation.
*Jap.Arch.intern.Med.*6, 247-254 (1959).
558. NAKAJAMA, K.:
Paper electrophoretic studies on cerebrospinal fluid proteins.
III. Studies on cerebrospinal fluid protein in various central nervous system diseases and in neuroses especially neurocirculatory asthenia.
*Jap.Arch.intern.Med.*6, 263-273 (1959).

559. NAKAMURA, T.:
The protein components of the cerebrospinal fluid in childhood.
Yonago Igaku Zasshi 10, 1775-1776 (1959).
560. NEUMAYER, E., PERGER, F., SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Das Serumeiweissbild bei der multiplen Sklerose.
Wien. Z. Nervenheilk. 13, 46-64 (1956).
561. NEURATH, H.E., VOLKIN, E., ERICKSON, J.O., CRAIG, H.W. PUT-
NAM, F.W. and COOPER, G.R.:
Biologic false positiv reactions in serological test for syphilis.
Amer. J. Syph. 31, 347 (1947).
562. NEURATH, H., VÖLKLIN, E., GRAIG, H.W. and ERICKSON, J.O.:
Biological false positive reactions in serological tests for syphilis;
preminilary survey analysis with englobulin inhibition method for
serological differentiation between true and biological false posi-
tive reactions.
Amer. J. Syph. 31, 436 (1947).
563. NIEDERHELLMANN, H.K.:
Med. Diss., Marburg 1955.
564. NISSL, F.:
Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie.
Zbl. Nervenheilk. Psychiat. 15, 225 (1904).
565. NOETZEL, H.:
Die Pathologie des Nervensystems;
in BÜCHNERS Spezielle Pathologie.
Urban-Schwarzenberg, München 1956, S. 378-477.
566. NONNE, M.:
Über das Vorkommen von starker Phase. I. Reaktion bei fehlender
Lymphocytose bei 6 Fällen von Rückenmarkstumor.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 40, 161 (1910).
567. NONNE, M.:
Der heutige Standpunkt der Lehre von der Bedeutung der "vier
Reaktionen" für die Diagnose und Differentialdiagnose organischer
Nervenkrankheiten.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 42, 201-239 (1911).
568. NONNE, M. und APELT, F.:
Über fractionierte Eiweissausfällung in der Spinalflüssigkeit von Ge-
sunden, Luetikern, funktionell und organisch Nervenkranken und
über ihre Verwertung zur Differentialdiagnose der Dementia para-
lytica, Tabes dorsalis, tertiären und abgelaufenen Syphilis.
Arch. Psychiat. 43, 433-460 (1907).

569. NONNE, M. und APELT, F.:
Über Lymphocytose und Globulinuntersuchungen der Spinalflüssigkeit bei organischen Nervenkrankheiten.
Neurol.Zbl.27, 181-187 (1908).
570. NORSTROM, C.W., KERNOHAN, J.W. and LOVE, J.G.:
One hundred primary caudal tumors.
J. Amer.med.Ass.178, 1071-1077 (1961).
571. OKINAKA, S., TSUBAKI, T., KUROIWA, Y., TOYOKURA, Y., SEKI, A. and YOSHIKAWA, M.:
A clinical and experimental study of protein and lipoprotein of blood serum and cerebrospinal fluid in demyelinating diseases.
Meeting of the Amer.Neurol.Assoc.1958, p.8.
572. OLDERSHAUSEN, H.F., von, ALY, F.W. und GRIES, G.:
Über die Veränderungen der Liquor- und Serumproteine bei der tuberculösen Meningitis.
Klin.Wschr.31, 649-654 (1953).
573. OLDERSHAUSEN, H.F. von, GRIES, G. and ALY, F.W.:
Zur klinischen Bedeutung von Liquor und Serumelektrophoreseuntersuchungen bei der Poliomyelitis anterior acuta.
Dtsch.Z.Nervenheilk.170, 254-260 (1953).
574. OPPENHEIM, H.:
Lehrbuch der Nervenkrankheiten; 6.Aufl.
Karger, Berlin 1913.
575. ORIOL-BOSCH, A. und VOIGT, K.D.:
Über die Anwendung einer Celluloseacetatfolie für die Eiweisselektrophorese.
Klin.Wschr.37, 758 (1959).
576. PAGNIEZ, N.F., SOTO, E.F. and SANTANGELO, W.:
An electrophoretic study of the proteins, glycoproteins and lipoproteins in blood serum and cerebrospinal fluid in acute anterior poliomyelitis.
Rev.asoc.biochim,arg.22, 259-271 (1957).
577. PALHA, T.M. and GASPER, E.:
The proteinogram of the cerebrospinal fluid.
J.soc.Cienc.med.Lisboa 125, 494-504 (1961).
578. PANDY, K.:
Über eine neue Eiweissprobe für die Cerebrospinalflüssigkeit.
Neurol.Zbl.29, 915-919 (1910).

579. PAPADOPOULOS, N.M., HESS, W.C., O'DOHERTY, D. and McLANE, J.:
A procedure for the determination of cerebrospinal fluid total protein and gamma-globulin in neurologic disorders.
*Clin.Chem.*5, 569-574 (1959).
580. PAPADOPOULOS, N.M., HESS, W.C., O'HOHERTY, D. and WAKEMAN, L.:
Spinal fluid protein determination for the differentiation of neurological disorders.
*Clin.Chem.*9, 97-101 (1963)
581. PAPALIA, A. and STARPOLI, D.:
Mucoprotein of the cerebrospinal fluid.
*Clin.delle Mal.Nerv.Ment.*73, 193-203 (1959).
582. PAPALIA, A., STAROPOLI, D. and CALIRI, F.:
Behavior of the serum and cerebrospinal fluid mucoproteins in diseases of the nervous system.
*Rass.Study Psichiat.*51, 239-259 (1962).
583. PARKER, W.C. and BEARN, A.G.:
Studies on the transferius of adult serum, cord serum, and cerebrospinal fluid; the effect of neuraminidase.
*J.Exp.Med.*115, 83-105 (1962).
584. PAULING, L.:
*J.Amer.chem.Soc.*62, 2543 (1940).
585. PAULING, L. and CAMBELL, D.H.:
Science 94, 440 (1942).
586. PAULING, L. and COREY, R.B.:
The configuration of polypeptid chains in proteins.
Fortschr.Cem.org.Naturstoffe 11, 180 (1954).
587. PAVLONSKI, Y.M.:
Cerebrospinal fluid of the third ventricle in comparision with the liquid of the lateral ventricles in tumors and inflammatory processes of the brain.
*Z.Neuropat.i.Psikhiat.*60, 417-420 (1960).
588. PERRY, T.L., SHAW, K.N.F. and WALKER, D.:
Apparent absence of amines in cerebrospinal fluid of phenylketonuries
Nature 189, 926-927 (1962).
589. PERT, J.H. and KUTT, H.:
Zone electrophoresis of cerebrospinal fluid in starch gel.
*Proc.Soc.biol.med.*99, 181-185 (1958).

590. PETER, A. and SCHMIDT, R.M.:
A liquorelectrophoresis jelentőségéről.
Ideggyóg.Szle 17, 97-105 (1964).
591. PETER, A. und SCHMIDT, R.M.:
Cerebrale Gefäßprozesse und ihre Liquorbefunde.
Arch.Psychiat.Nervenkr.206, 171-177 (1964).
592. PETERS, G.:
Vergleichende Betrachtungen über Anatomie und Klinik der Entmarkungsencephalitiden.
Allg.Z.Psychiat.112, 51 (1939).
593. PETERS, G.:
Paraproteinosen und Zentralnervensystem.
Dtsch.Z.Nervenheilk.161, 359 (1949).
594. PETERS, G.:
Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems.
Thieme, Stuttgart 1951.
595. PETERS, G.:
Manisch-depressives Irresein;
in LUBARSCH, O., HENKE, F. und RÖSSLE, R. Hb.der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie; Bd.13/4,
Springer, Berlin 1956, S.53-57.
596. PETERS, G.:
Dementia praecox;
in LUBARSCH, O., HENKE, F. und RÖSSLE, R. Hb.der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie; Bd.13/4,
Springer, Berlin, S.1-52.
597. PETERS, G.:
Allgemeine differentialdiagnostische Erwägungen über die Entmarkungsencephalomyelitiden;
in LUBARSCH, O., HENKE, F. und RÖSSLE, R. Hb.der speziellen pathologischen Anatomie,und Histologie; Bd.13/2,
Berlin, Springer 1958, S.525-602.
598. PETROVA, G.P.:
Cerebrospinal fluid protein fractions in meningitis.
Vopr.Med.Khim.8, 417-419 (1962).

599. PETTE, D.W.G.:
Untersuchungen über die spezifische und quantitative Erfassung der
Liquor-gamma-globuline mit der Zinksulfatfällung.
Med.Diss., Hamburg 1958.
600. PETTE, D.:
Untersuchungen über die spezifischen und quantitative Erfassung der
Liquor-gamma-globuline mit der Zinksulfatfällung.
Klin.Wschr.36, 775-777 (1958).
601. PETTE, D.:
Mikroelektrophorese von Liquor cerebrospinalis in Agar-Gel.
Klin.Wschr.36, 1106-1109 (1958).
602. PETTE, D. und STUPP, J.:
Die Tau-Fraktion im Liquor cerebrospinalis.
Klin.Wschr.38, 109-110 (1960).
603. PETTE, E. und PETTE, H.:
Zur Ätiopathogenese der Entmarkungsencephalomyelitis (einschliess-
lich der akuten multiplen Sklerose) und der Polyneuritis.
Klin.Wschr.34, 713-720 (1956).
604. PETTE, E., PETTE, H. und BAUER, H.:
Zur Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose.
Dtsch.med.Wschr.84, 2061-2115 (1959).
605. PETTE, E. und PETTE, H.:
Die multiple Sklerose - ein immunologisches Problem.
Wien.klin.Wschr.75, 482-485 (1963).
606. PETTE, E. und PETTE, H.:
Virologische Aspekte bei der Multiplen Sklerose.
Dtsch.Z.Nervenheilk.185, 295-307 (1963).
607. PETTE, H.:
Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems.
Thieme, Leipzig 1942.
608. PETTE, H.:
Die Virusmeningitis.
Dtsch.Z.Nervenheilk.171, 261-274 (1954).
609. PETTE, H. und DÖRING, G.:
Über einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Ence-
phalitis japonica.
Dtsch.Z.Nervenheilk.149, 7-44 (1939).

610. PETTE, H. und KALM, H.:
Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute;
in BERGMANNs Hb. der inneren Medizin; 4. Aufl., Bd. V/III.
Springer, Berlin 1953, S.106-270.
611. PHILIPPART, M.:
Diagnostic value of agar-gel electrophoresis in high cerebrospinal al-
bumin.
Ann. Soc. roy. Sci. med. nat. Brux, 14, 5-55 (1961).
612. PICHT, E.:
Das serologische Verhalten des Liquors bei Multipler Sklerose unter
besonderer Berücksichtigung der Kolloidreaktionen.
Arch. Psychiat. 102, 340 (1934).
613. PIEPER, J.:
Über die besonderen Eiweissfraktionen des Liquor cerebrospinalis.
Klin. Wschr. 32, 597-600 (1954).
614. PIEPER, J.:
Über erhebliche Mängel papierelektrophoretischer Verfahren und
deren mögliche Behebung.
Z. ges. exp. Med. 131, 359 (1959).
615. PILIERO, S.J. and LENDING, M.:
Protein studies in normal newborn infants. Paper electrophoresis of
cerebrospinal fluid and serum.
A.M.A. Am. J. Dis. Child 97, 785-789 (1959).
616. PIEPER, J. und MOLINSKI, H.:
Zur Methodik der Papierelektrophorese nach Grassmann und Hannig.
Klin. Wschr. 32, 985-988 (1954).
617. PIMENTA, A.M., LEMMI, O. and REIS, J.B.:
Cerebrospinal fluid in the diagnosis of intracranial tumors.
Arq. neuropsiquiat. 12, 205-226 (1954).
618. PIROGOVA, T.F.:
Changes of the protein profile of cerebrospinal fluid and blood serum
in disseminated sclerosis.
Z. Nervopatol. i. Psikhiat. 62, 1350-1355 (1962).
619. PLÜCKTUN, H. und MATTHESCH, P.:
Papierelektrophoretische Studien an Liquoreiweiss.
Z. Kinderheilk. 72, 521-532 (1953).

620. PLUM, M.:
Electrolyte variations in the cerebrospinal fluid in various pathologic conditions.
*Acta psychiat.scand.*33, 477-489 (1958).
621. PLUM, M. and FOG, T.:
Studies in multiple sclerosis.
*Acta Psychiat.scand.*34, Suppl128, 1-94 (1959).
622. POLIMENI, R. and MARCHESE, G.:
Fractionation and determination of proteins in spinal fluid. Application of a new colorimetric method.
*M.clin.sper.*10, 49-68 (1960).
623. PORTER, R.R.:
Chemical structure of gamma-globuline and antibodies.
*Brit.med.Bull.*19, 197-201 (1963).
624. PRESS, E.M.:
A cerebrospinal fluid protein fraction which is not detectable in serum.
*Biochem.J.*60, 26 (1955).
625. PRESS, E.M.:
A comparative study of cerebrospinal fluid and serum proteins in multiple sclerosis with special reference to the Lange colloid-gold-reaction.
*Biochem.J.*63, 367-372 (1956).
626. PRUCKNER, F. und SCHWUTTKE, G.:
Methode zur Einengung des Liquor cerebrospinalis zur Herstellung von Elektropherogrammen.
*Arch.Psychiat.Nervenkr.*193, 48-50 (1955).
627. PUTNAM, F.W.:
The plasma proteins.
Academic Press, New York - London 1960.
628. QUADBECK, G. und HELMCHEN, H.:
Die Blut-Hirnschranke.
*Dtsch.med.Wschr.*82, 1377-1382 (1957).
629. QUINCKE, H.:
Die Lumbalpunktion des Hydrocephalus.
*Berl.klin.Wschr.*28, 929-933 (1891).

630. RADEMECKER, J.:
Leucoencéphalite subaigue sclérosante avec lésions des ganglions rachidiens et des nerfs.
Rev.neurol.81, 1009-1017 (1949).
631. RADEMECKER, J. et MACKEN, J.:
Aspects électroencéphalographiques et cliniques de la leucoencéphalite sclerosante subaigue.
Rev.neurol.85, 341-370 (1951).
632. RAPISARDA, L.M.:
Electrophoretic research on cerebrospinal fluid proteins in anaesthesia.
Riv.patol.e clin.13, 1-15 (1958).
633. RAPISARDA, L.M. and PRESRI, A.L.:
Electrophoretic research on cerebrospinal fluid protein in shock.
Riv.patol.e clin.13, 16-40 (1958).
634. RENNERT, H. und CLAUS, R.:
Wiederholte direkte suboccipitale Punktion und Luftfüllung einer grossen Angioblastomcyste mit Untersuchungen zur Entstehung des Cysteninhaltes.
Nervenarzt 26, 433-436 (1955).
635. RESTIM, M. and GHIDINI, O.:
Cerebrospinal fluid proteins in lumbar arthrotic processes and in disc hernia.
Acta chir., Ital.18, 649-655 (1962).
636. RIDLEY, A.:
Localization of gamma-Globulin in experimental encephalitis by the fluorescent antibody technique.
Z.Immun.Forsch.125, 173 (1963).
637. RIEBLING, C.:
Pathophysiologie der Psychosen.
Fortschr.Neurol.Psychiat.22, 181 (1954).
638. RIEBELING, C.:
Über die Wirkung von Rückenmarksflüssigkeit und Gehirnextract auf die Kupferslazkristallisation.
Fotografie Forsch.6, 7-12 (1954).
639. RIECHERT, W. und WEBER, W.:
Beitrag zur Papierelektrophoretischen Darstellung der Liquoreiweissfraktionen.
Ärztl.Forsch.11, 512-524 (1957).

640. RINGEL, M.:
Electrophoretic data on cerebrospinal fluid proteins.
641. ROBOZ, E., HESS, W.C. and FORSTER, F.M.:
Quantitative determination of gamma-globuline in cerebrospinal fluid. Its application in multiple sclerosis.
Neurology 3, 410-416 (1953).
642. ROBOZ, E., HESS, W.C. and TEMPLE, P.M.:
Paperelectrophoretic estimation of proteins in cerebrospinal fluid.
J.lab.clin.Med.43, 785-790 (1954).
643. ROBOZ, E., HESS, W.C., FORSTER, F.M. and TEMPLE, D.M.:
Paper electrophoretic studies in multiple sclerosis.
Neurology 4, 811-817 (1954).
644. ROBOZ, E., MURPHY, J.B., HESS, W.C. and FORSTER, F.M.:
Isolation and determination of the glycoproteins in cerebrospinal fluid.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y.89, 691-694 (1955).
645. ROBOZ, E., HESS, W.C. and FORSTER, F.M.:
Determination of protein in the cerebrospinal fluid and the blood serum in multiple sclerosis.
Arch.med.Cuba 7, 30-37 (1956).
646. ROBOZ, E., HESS, W.C. and FORSTER, F.M.:
Newer chemical tests of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurological disorders.
First International Congress Neurol.Sci.Brussels 1957.
647. ROEDER, F. und REHM, O.:
Die Cerebrospinalflüssigkeit. Untersuchungsmethoden und Klinik.
Springer, Berlin 1942.
648. ROEMER, G.B., SCHRADER, A. und SCHILD, W.:
Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei der multiplen Sklerose.
Klin-Wschr.31, 946-948 (1953).
649. ROEMER, G.B., und SCHILD, W.:
Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei der multiplen Sklerose.
Verh.detsch.Ges.inn.Med.61, 367-369 (1955).
650. ROMAN, M.E.S.:
Gamma-globulin in cerebrospinal fluid and its antigenic activity.
Ana.fac.quim y farm.Univ.Chile 10, 185-190 (1958).

651. RONDININI, B. and MALOSI, M.:
Alterations of the cerebrospinal fluid in Heine-Medin disease.
Clin. pediatr. 36, 375-388 (1954).
652. RONDININI, B. and MALOSI, M.:
Indagine elettroforetica della proteine sieriche et liquorali nelle
malattia di Heine-Medin.
653. ROSSI, G. und SCHNEIDER, G.:
Elektrophoretische Untersuchung von pathologischem Liquor cerebro-
spinalis.
Klin-Wschr. 31 969-975 (1953).
654. ROSSI, R.:
Electrophoresis in the study of glycoprotein, lipoprotein and protein
fractions of normal cerebrospinal fluid and during tuberculous me-
ningitis.
Riv. clin. pediat. 55, 426-451 (1955).
655. ROUPERT, G.:
L'électrophorèse des protéins du liquide céphalo-rachidien.
Med. Diss., Strasbourg 1956.
656. SAIFER, A. and ZYMARIS, M.C.:
Photometric microdetermination of human gamma-globulin.
I. Developement of a quantitative flocculation-ninhydrin procedure.
657. SAIFER, A. and ZYMARIS, M.C.:
Photometric microdetermination of human gamma-globulin.
II. Comparison of quantitative flocculation ninhydrin method with
electrophoretic method.
J. clin. Invest. 31, 12-22 (1952).
658. SAIFER, A., RABINER, A.M., ORESKES, J. and VOLK, B.W.:
Electrophoretic and chemical serum protein fractions in multiple
sclerosis.
Amer. J. med. Sci. 225, 287-298 (1953).
659. SAIFER, A. and NARBY, Th.:
The photometric microdetermination of gamma-globulin in cerebro-
spinal fluid by a quantitative protein flocculation-ninhydrin reaction.
J. Lab. clin. Med. 42, 316-325 (1953).
660. SAIFER, A. and ZYMARIS, M.C.:
Quantitative nephelometric microdetermination of alpha-globulins
in serum and cerebrospinal fluid.
Clin. Chem. 2, 195-213 (1956).

661. SAIFER, A. and GERSTENFELD, S.:
Photometric determination of cerebrospinal fluid total globulin and albumin/globulin ratio with a tryptophan reaction.
*Clin.Chem.*8, 236-241 (1962).
662. SALLMAN, V. and MOORE, D.H.:
Electrophoretic patterns of concentrated aqueous humour of rabbits, cattle and horse.
*Arch.Ophthal.*40, 279 (1948).
663. SAMSON, K.:
Physikalisch-chemische Grundlagen der Mastixreaktion.
*Z.ges.exp.Med.*49, 95 (1926).
664. SAMSON, K.:
Physikalisch-chemische Grundlagen der Mastixreaktion.
*Z.ges.exp.Med.*60, 1 (1928).
665. SAMSON, K.:
Physikalisch-chemische Grundlagen der Mastixreaktion.
*Z.ges.exp.Med.*60, 665 (1928).
666. SAMSON, K.:
Zur Frage der praktischen Verwertbarkeit bluthaltigen Liquors.
*Klin.Wschr.*7, 971 (1928).
667. SAMSON, K.:
Kritische Betrachtungen über Eiweissbestimmungsmethoden im Liquor cerebrospinalis mit besonderer Berücksichtigung der Eiweissrelation.
*Dtsch.Z.Nervenheilk.*108, 276-287 (1929).
668. SAMSON, K.:
Die Liquordiagnostik im Kindesalter.
*Erg.inn.Med.Kinderheilk.*41, 533 (1931).
669. SANDE, M. van, KARCHER, D. et LOWENTHAL, A.:
Examens électrophorétique des protéines du sérum et du liquide céphalo-rachidien chez des patients atteints de sclérose en plaques.
*Acta neurol.psychiat.belg.*57, 407-415 (1957).
670. SANDE, M. van, KARCHER, D. and LOWENTHAL, A.:
Electrophoretic study of the proteins of the cerebrospinal fluid and brain in subacute encephalitis.
Protides Biol.Fluids 6, 223-228 (1959).

671. SANDE, M. van, KARCHER, D. et LOWENTHAL, A.:
Examens électrophorétiques du sérum et du liquide céphalo-rachidien chez des patients atteints d'idiotie amaurotique du type juvénile.
*Acta neurol.belg.*58, 889-892 (1958).
672. SANDE, M. van, KARCHER, D. et LOWENTHAL, A.:
Acquisitions nouvelles par l'étude électrophorétique des protéines du liquide céphalo-rachidien dans la sclérose en plaques.
*Acta neurol.belg.*59, 762-771 (1959).
673. SANDE, M. van, KARCHER, D. and LOWENTHAL, A.:
Electrophoretic observations in subacute sclerosing leucoencephalitis;
in VAN BOGAERTs Encephalitides.
Elsevier, Amsterdam 1961, p.684-689.
674. SANDE, M. van, LOWENTHAL, A. et KARCHER, D.:
Intérêt clinique des électrophorésigrammes des protéines du liquide céphalo-rachidien.
*Acta neurol.belg.*57, 523-536 (1957).
675. SARTESCHI, P. and FABIANI, P.:
The limitation of the paper-electrophoretic study of the protein pattern of blood and cerebrospinal fluid in neurological and mental diseases.
*Rass.studi Psichiat.*45, 1193-1228 (1956).
676. SARTESCHI, P. and FABIANI, P.:
A further contribution on electrophoretic determination of proteins in pathological cerebrospinal fluid.
*Riv.Pat.Nerv.Ment.*80, 397-401 (1959).
677. SAYK, J.:
Zytologie der Zerebrospinalflüssigkeit.
Fischer, Jena 1960.
678. SAYK, J.:
Liquorsyndrome.
*Schweiz.Arch.Neurol.Psychiat.*93, 75-97 (1964).
679. SAYK, J. und SCHMIDT, R.M.:
Zur Liquordiagnostik bei der multiplen Sklerose.
*Ärztl.Wschr.*11, 788-793 (1956).

680. SCHÄFER, Ch. und SCHMIDT, R.M.:
Beitrag zur Hochspannungselektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Psychiat.Neurol.med.Psychol.15, 455-457 (1963).
681. SCHALTENBRAND, G.:
Neuere Anschauungen zur Pathophysiologie der Liquorzirkulation,
Zbl.Neurochir.3, 290 (1938).
682. SCHALTENBRAND, G.:
Die Multiple Sklerose des Menschen.
Thieme, Leipzig 1943.
683. SCHALTENBRAND, G.:
Anatomie und Physiologie der Liquorzirkulation.
Arch.Ohr.-Nas.-KehlkHeilk.156, 1-29 (1949).
684. SCHALTENBRAND, G.:
Chronische aseptische Meningitis.
Nervenarzt 20, 433-442 (1949).
685. SCHALTENBRAND, G.:
Die chronischen Meningitiden.
Dtsch.Z.Nervenheilk.171, 275-297 (1954).
686. SCHALTENBRAND, G.:
Plexus und Meningen;
in Hb.der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd.IV/Teil 2.
Springer, Berlin 1955.
687. SCHALTENBRAND, G.:
zit. nach HOFFMANN, A. Veränderungen der Liquor-Eiweissfraktionen bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern.
Med.Diss., Würzburg 1956.
688. SCHALTENBRAND, G.:
Josef Steger 1910-1957.
Dtsch.Z.Nervenheilk.177, 523-526 (1958).
689. SCHALTENBRAND, G. und PUTNAM, T.:
Untersuchungen zum Kreislauf des Liquor cerebrospinalis mit Hilfe intravenöser Luoresceinspritzungen.
Dtsch.Z.Nervenheilk.96, 123-132 (1927).
690. SCHALTENBRAND, G. und STEGER, J.:
Seröse Polyneuritis und hepatorenales Syndrom.
Dtsch.Arch.klin.Med.198, 673-685 (1951).

691. SCHALTENBRAND, G. und WOLFF, H.:
Die Produktion und Zirkulation des Liquors und ihre Störungen;
in Hb.der Neurochirurgie, Bd.1, 91-207.
Springer, Berlin 1959.
692. SCHAPIRA, K. and PARK, D.C.:
Gamma-globulin studies in multiple sclerosis and their application
to the problem of diagnosis.
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.24, 121-124 (1961).
693. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.
Arch.Psych.u.Nervenkr.119, 641-643 (1944).
694. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.
I. Mitteilung. Elektrische Trennung der Eiweisskörper im Liquor
cerebrospinalis.
Arch.Psychiat.Nervenkr.117, 219 (1944).
695. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.
II.Mitteilung. Die Trennung der hoch- und niedermolekularen Sub-
stanzen im Liquor durch Mikrodialyse.
Arch.Psychiat.Nervenkr.117, 312 (1944).
696. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.
III.Mitteilung. Die Kataphoretische Untersuchung der Liquoreiweiss-
körper bei Geschwülsten des Zentralnervensystems.
Arch.Psychiat.Nervenkr.117, 641 (1944).
697. SCHEID, K.F. und SCHEID, L.:
Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.
IV.Mitteilung. Die Normomastixreaktion und die modifizierte
Mastixreaktion, ihre kolloidchemischen Grundlagen und ihre pa-
thophysiologische Bedeutung für die Klinik.
Arch.Psychiat.Nervenkr.118/179, 316-336 (1948).
698. SCHEID, K.F., SCHEID, L. und SCHNEIDT, W.:
Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.
V.Mitteilung. Vergleichende Untersuchungen über die Kolloidreak-
tionen, ihre kolloidchemischen Mechanismen und über ihre prakti-
sche Anwendung in der Diagnostik.
Arch.Psychiat.Nervenkr.118/179, 337-370 (1948).

699. SCHEID, W.:
Leptospirosenerkrankungen unter dem Bild der sogenannten idiopathischen abakteriellen Meningitis.
Dtsch.med.Wschr. 74, 898-901 (1949).
700. SCHEID, W.:
Die Zirkulationsstörungen des Gehirns und seiner Häute;
in BERGMANNs Hb. der inneren Medizin; 4. Aufl., Bd. V/3.
Springer, Berlin 1953, S. 1-105.
701. SCHEID, W.:
Das Virus der lymphocytären Choriomeningitis und seine Bedeutung für die Neurologie.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 25, 73-99 (1957).
702. SCHEID, W.:
Die Behandlung der Neurolues, insbesondere der Paralyse;
in GRUHLEs Psychiatrie der Gegenwart, Bd. 2.
Springer, Berlin 1960, S. 525-533.
703. SCHEID, W.:
Lehrbuch der Neurologie.
Thieme, Stuttgart 1963.
704. SCHEID, W. und HOCHHEIM, K.-A.:
Akute Encephalomyelitis und Virus der lymphocytären Choriomeningitis.
Nervenarzt 27, 384-388 (1956).
705. SCHEIDEGGER, J.J.:
Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse.
Int. Arch. Allergy 7, 103 (1955).
706. SCHEIDEGGER, J.J.:
L'immuno-électrophorèse.
Sem. Hôp. Paris 32, 2119 (1956).
707. SCHEIFFARTH, F.:
Pneumatismus und Nervensystem. Die meningealen Reaktionen des Theumatismus.
Z. Rheumaforsch. 9, 1 (1950).
708. SCHEIFFARTH, F., BERG, G. und GÖTZ, H.:
Papiererelektrophorese in Klinik und Praxis.
Urban-Schwarzenberg, München 1962.

709. SCHEIFFARTH, F., GÖTZ, H., BERG, G. und HOPFENSPERGER, H.:
Immunoelektrophoretische Studien an normalem und pathologischem
Liquor.
Klin.Wschr.36, 678-681 (1958).
710. SCHELLER, H.:
Die Erkrankungen der peripheren Nerven;
in BERMANNs Hb.der inneren Medizin, 4.Aufl., Bd.V/2.
Springer, Berlin 1953, S.1-299.
711. SCHILD, W. und ROEMER, G.B.:
Untersuchungen über die Lipoide im Serum Multiple-Sklerose-Kran-
ker.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med.61, 370-371 (1955).
712. SCHILD, W., SCHRADER, A. und ROEMER, G.B.:
Weitere Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei der multiplen
Sklerose.
Klin.Wschr.31, 1050-1051 (1953).
713. SCHINKO, H., SLUGA-GASSER, E. und TSCHABITSCHER, H.:
Zum Initialsyndrom der Multiplen Sklerose.
Wien.Z.Nervenheilk.20, 206-216 (1962).
714. SCHINKO, H., TSCHABITSCHER, H. und WANKO, T.:
Zur Darstellung von Mykobakterien aus dem Liquor cerebrospinalis
von multiple Sklerosekranken.
Wien.med.Wschr.105, 717 (1955).
715. SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Der Gamma-Quotient als Ausdruck der Relation Liquor- zu Serum-
gamma-globulinen.
Wien.klin.Wschr.69, 705-713 (1957).
716. SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Das Gamma-Globulin bei der Multiplen Sklerose.
Wien.klin.Wschr.70, 325-334 (1958).
717. SCHINKO, H. und TSCHABITSCHER, H.:
Der Gamma-Quotient als differentialdiagnostisches Kriterium zwi-
schen Multipler Sklerose und degenerativen Erkrankungen des Ner-
vensystems unter besonderer Berücksichtigung der Krankheitsdauer.
Wien.klin.Wschr.71, 417-422 (1959).
718. SCHMIDT, C., MATIAR, H. und GEINERT, F.:
Veränderungen der Serumproteine nach Hirnoperationen und ande-
ren Eingriffen am Zentralnervensystem.
Dtsch.Z.Nervenheilk.171, 119-136 (1953).

719. SCHMIDT, C. und MATIAR, H.:
Das quantitative Verhältnis der Serum- und Liquorproteine.
Dtsch.Z.Nervenheilk.174, 443-459 (1956).
720. SCHMIDT, R.M.:
Beitrag zur Methodik der Liquorelektrophorese.
Psychiat.Neurol.med.Psychol.7, 174-176 (1955).
721. SCHMIDT, R.M.:
Über die Bedeutung der Liquorpapierlektrophorese für die neurologisch-psychiatrische Diagnostik.
Ärztl.Wschr.11, 139-141 (1956).
722. SCHMIDT, R.M.:
Die quantitative Liquorpapierlektrophorese. Experimenteller und klinischer Beitrag zur Liquordiagnostik neurologisch-psychiatrischer Krankheitsbilder.
Med.Habilitationsschrift, Halle 1959.
723. SCHMIDT, R.M.:
Auswertung der Liquorelektrophorese in der neurologisch-psychiatrischen Klinik.
Dtsch.GesundhWesen 15, 1877-1884 (1960).
724. SCHMIDT, R.M.:
Liquorsyndrome bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung der Elektrophorese.
Klin.Wschr.39, 106-108 (1961).
725. SCHMIDT, R.M.:
Liquorveränderungen bei hirnatrophischen Prozessen unter besonderer Berücksichtigung der Elektrophorese.
Münch.med.Wschr.104, 1713-1716 (1962).
726. SCHMIDT, R.M.:
Bemerkungen zur Einteilung der Liquoreiweissbildveränderungen.
Wld.Neurol.3, 782-788 (1962).
727. SCHMIDT, R.M.:
Beitrag zur Agarelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Psychiat.Neurol.med.Psychol.15, 393-397 (1963).
728. SCHMIDT, R.M.:
Immunoelktrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Psychiat.Neurol.med.Psychol.15, 429-433 (1963).

729. SCHMIDT, R.M.:
Die Liquoreiweissuntersuchungen unter besonderer Berücksichtigung der Elektrophorese..
Med.Mschr.18, 257-259 (1964).
730. SCHMIDT, R.M.:
Neuere Liquoreiweissuntersuchungsmethoden und Forschungsergebnisse des Liquor cerebrospinalis.
Dtsch.GesundhWesen 19, 1444-1451 (1964).
731. SCHMIDT, R.M. und KNITTEL, W.:
Zum Liquoreiweissbild bei Entzündungen und Tumoren des Zentralnervensystems unter besonderer Berücksichtigung der Liquorelektrophorese.
Ärztl.Wschr.12, 774-779 (1957).
732. SCHMITT, W.:
Kolloidreaktionen der Rückenmarksflüssigkeit.
Steinkopf, Dresden-Leipzig 1932.
733. SCHMORL, G.:
Liquor cerebrospinalis und Ventrikelflüssigkeit.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.21, Ergänzungsheft, 288-293 (1910).
734. SCHNEIDER, G.:
Scand.chim.Acta 5, 1020 (1951).
735. SCHNEIDER, G. und WALLENIUS, G.:
Electrophoretic studies on cerebrospinal fluid proteins.
Scand.J.clin.Lab.Invest.3, 145-150 (1951).
736. SCHÖNENBERG, H.:
Die Papierelektrophorese des Liquor cerebrospinalis.
Ann.paediat.183, 309-320 (1954).
737. SCHÖNENBERG, H.:
Möglichkeiten und Grenzen der Liquordiagnostik bei den entzündlichen zentralnervösen Erkrankungen im Kindesalter.
Ärztl.Forsch.9, 33-41 (1955).
738. SCHÖNENBERG, H.:
Der heutige Stand der Liquordiagnostik im Kindesalter.
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.6, 100 (1955).
739. SCHÖNENBERG, H.:
Die Papierchromatographie des Liquor cerebrospinalis.
Nervenarzt 27, 54-58 (1956).

740. SCHÖNENBERG, H.:
Der Liquor cerebrospinalis im Kindesalter.
Thieme, Stuttgart 1960.
741. SCHOLZ, W. und HAGER, H.:
Epilepsie;
in LUBARSCH, O., HENKE, F. und RÖSSLE, R. Hb.der speziellen
Anatomie und Histologie; Bd.XIII.
Springer, Berlin 1956.
742. SCHORSCH, G.:
Epilepsie; Klinik und Forschung;
in GRUHEs Psychiatrie der Gegenwart, Bd.2
Springer, Berlin 1960, S.646-777.
743. SCHRADER, A.:
Die multiple Sklerose;
in BERGMANNs Hb.der inneren Medizin, 4.Aufl., Bd.V/2.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953, S.649-776.
744. SCHRADER, A.:
Differentialdiagnose der multiplen Sklerose;
in BODECHTEL, G. Differentialdiagnose neurologischer Krank-
heitsbilder; 2.Aufl.
Thieme, Stuttgart 1963.
745. SCHRADER, A. und KNEDEL, M.:
Immunoelektrophoretische Untersuchungen bei Multipler Sklerose.
Dtsch.Z.Nervenheilk.182, 597-605 (1961).
746. SCHRADER, A. und SCHILD, W.:
Zur Frage der Serumlipidveränderungen bei Multiple-Sklerose-
Kranken.
Klin.Wschr.37, 949-951 (1959).
747. SCHRADER, A. und WEISE, H.:
Über die Permeabilitätsverhältnisse der Blut-Liquor-Schranke bei
der multiplen Sklerose.
Zbl.Neurol.Psychiat.120, 225-226 (1952).
748. SCHROER, H. und IMHOF, E.:
Zur Technik der Liquoreinengung für die Papierelektrophorese.
Klin.Wschr.35, 890-891 (1957).
749. SCHULTZE, E.H.:
Die Plasmaeiweisskörper im Blickfeld des Chemikers.
Chemie, Weinheim 1950.

750. SCHULTZE, H.E. und HEIDE, K.:
Der neueste Stand der Plasmaproteinforschung;
in BAUER, K.F. Medizinische Grundlagenforschung, Bd.III.
Thieme, Stuttgart 1960.
751. SCHULTZE, H.E., SCHÖNENBERGER, M. und SCHWICK, G.:
Über ein Präalbumin des menschlichen Serums.
Biochem.Z.328, 267 (1956).
752. SCHULTZE, H.E. und SCHWICK, G.:
Immunochemischer Nachweis von Proteinveränderungen unter besonderer Berücksichtigung fermentativer Einwirkungen auf Glyko- und Lipoproteine. Immunelektrophoretische Studien.
Behringwerke Mitteilungen 33, 11-38 (1957).
753. SCHUMACHER, G.:
Multiple sclerosis.
J.amer.med.Ass.143, 1146 (1950).
754. SCHÜRCH, O., VIOLLIER, G. und SÜLLMANN, H.:
Elektrophoretische Untersuchungen von Kniegelenkergüssen.
Schweiz.med.Wschr.80, 711-715 (1950).
755. SCHWARZ, E.:
Proteingebundene Kohlenhydrate in elektrophoretisch getrennten Serum-eiweissfraktionen bei der multiplen Sklerose.
Med.Diss., Hamburg 1958.
756. SEIBERT, F.B. and NELSON, J.W.:
J.Biol.Chem.143, 29 (1942).
757. SEITELBERGER, F. und JELLINGER, K.:
Die Pathologische Anatomie der allergischen Erkrankungen des Nervensystems.
Wien.klin.Wschr.75, 475-481 (1963).
758. SELBACH, H.:
Die cerebralen Anfälle;
in BERGMANN, G. v. Hb.der inneren Medizin; 4.Aufl., Bd.V/3.
Springer, Berlin 1953, S.1082-1227.
759. SELVERSTONE, B.:
The cerebrospinal fluid;
in CIBA-Symposium
Churchill, London 1958, p.147-167.

760. SEUBERLING, O.:
Der Liquor bei der multiplen Sklerose.
Nervenarzt 13, 355-366 (1940).
761. SIBLEY, W.A. and WURZ, L.:
Immunoessay of cerebrospinal fluid gamma-globulin.
Arch.Neurol., Chicago 9, 386-391 (1963).
762. SICARD, J.:
Le liquide céphalo-rachidien.
Masson, Paris 1902.
763. SLUGA-GASSER, E.:
Demonstration eines Falles von spastischer Pseudosklerose nach
Jacob-Creutzfeldt.
Wien.Z.Nervenheilk.17, 114-121 (1959).
764. SMITH, J.K., GERSTL, B., DAVIS, W.E. and ORTH, D.L.:
Lipoprotein patterns of spinal fluid obtained by paper electrophoresis.
Arch.Neurol.Psychiat.76, 608-613 (1956).
765. SOTO, E.F.:
Contribucion al estudio del liquido cefalorraquido par medio de
la electroforesis.
Rev.Neurol.16, 143-178 (1958).
766. SOTO, E.F.
Contribution al estudio del liquido cefalorraquideo par medio de
la electrophoresis.
An.Neurocir.77-140 (1957).
767. SPATZ, H.:
Versuche zur Nutzbarmachung der E.Goldmannschen Vitalfarbstoff-
versuche für die Pathologie des Zentralnervensystems (die Trypan-
blau-Meningitis).
Arch.Psychiat.Nervenkh.101, 267 (1934).
768. SPATZ, H.:
Pathologisch-anatomische Befunde bei der Epilepsie;
in BUMCKE, O. Lehrbuch der Geisteskrankheiten.
Bergmann, München 1942.
769. SPIEGEL-ADOLF, M.:
Cerebrospinal fluid;
in SPIEGEL, E.A. Progress in Neurology and Psychiatry, Vol.XVIII.
Gruncæ and Stratton, New York-London 1963, p.392-410.

770. SPIELMEYER, W.:
Histopathologie des Nervensystems, Bd.I.
Springer, Berlin 1922.
771. SPINA-FRANCA, A.:
Protein paper-strip electrophoresis of cyst fluids from central nervous system tumors.
Arq.neuro-psiquiat.16, 192-200 (1957).
772. SPINA-FRANCA, A.:
Electroforese das proteínas do liquido cefalorraquidiano. I. consideracoes Gerais sobre a eletrophorese em papel.
Arq.neuro-psiquiat.16, 155-170 (1958).
773. SPINA-FRANCA, A.:
Eletroforese em papel das proteínas de liquidos cirtias contidos em tumores de sistema nervoso central.
Arq.neuro-psiquit.16, 193-200 (1958).
774. SPINA-FRANCA, A.:
Eletroforese em papel das proteínas do liquido cefalorraquidiano. II. Principais resultados registrados na literature.
Arq.neuro-psiquiat.16, 223-235 (1958).
775. SPINA-FRANCA, A.:
Eletroforese em papel das proteínas do liquido cefalorraquidiano. III. Tecnica.
Arq.neuro-psiquiat.16, 236-242 (1958).
776. SPINA-FRANCA, A.:
Eletroforese em papel das proteínas do liquido cefalorraquidiano. IV. Normal values.
Arq.neuropsiquiat.18, 19-28 (1960).
777. SPINA-FRANCA, A.:
Valor do exame eletroforetico das proteínas do liquido cefalorraquidiano na cisticerose do sistema nervoso central.
Arq.neuro-psiquiat.18, 301-340 (1960).
778. SPINA-FRANCA, A.:
Paper electrophoresis of the cerebrospinal fluid proteins.
Rev.Paulista Med.59, 420-427 (1961).
779. SPINA-FRANCA, A.:
Biological aspects of neurocysticercosis: alterations in the cerebrospinal fluid;
in Proc.First International Symposium Buenos Aires, Tropical neurology
Lopez Libreros Editores, Buenos Aires 1961, p.183-197.

780. SPINA-FRANCA and SARAIVA, S.:
Alterations in proteinograms of cerebrospinal fluid in polyradiculoneuritis.
Arq.neuro-psiquiat.19, 287-294 (1961).
781. STARY, Z., SOYAL, S.S. und ANHEGGER, S.G.:
Pathologische Änderungen im Mucopolysaccharidgehalt der Cerebrospinalflüssigkeit.
Klin.Wschr.34, 900-903 (1956).
782. STEGER, J.:
Die elektrophoretische Untersuchung des Liquors.
Zbl.ges.Neurol.Psychiat.122, 16-17 (1953).
783. STEGER, J.:
Blut- und Liquorveränderungen bei der Polyneuritis (mit vorläufigen elektrophoretischen Ergebnissen).
Dtsch.Z.Nervenheilk.170, 106-121 (1953).
784. STEGER, J.:
Elektrophoretische Untersuchungen des Liquors.
Dtsch.Z.Nervenheilk.171, 1-19 (1953).
785. STEGER, J.:
Elektrophoretische Untersuchungen von eiweissarmen Körperflüssigkeiten (Liquor und Urin).
Münch.med.Wschr.96, 747-750 (1954).
786. STEGER, J.:
Blut- und Liquorveränderungen bei multipler Sklerose. Mit kritischen Bemerkungen zur Eiweiss- und Lipoid-Elektrophorese.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.61, 377-378 (1955).
787. STEGER, J.:
Beitrag zur Liquordiagnostik.
Med.Habilitationsschrift, Würzburg 1955.
788. STEGER, J.:
Special fractions of protein in the cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
First.International Congress Neurol.Sci., Brussels 1957.
789. STEIN, W., BORKOWSKI, T. und TUSZIEWICZ, M.:
Spezifisches Antiserum zur Analyse der Eiweisse des tuberkulösen Liquors in immunoelektrophoretischen Untersuchungen.
Z.Immunforsch.120, 120-129 (1960).

790. STERCKMANS, J. et SELOSSE, P.:
Electrophorèse en agar du liquide céphalo-rachidien au cours de syndromes tumoraux.
Acta Medica Belgica, Bruxelles 1962.
791. STERN, W.E.:
The lumbar cerebrospinal fluid protein in intracranial meningiomas.
Brain 73, 72-83 (1950).
792. SVEDBERG, T. and PEDERSEN, K.O.:
The ultracentrifuge.
Clarendon Press, Oxford 1940.
793. SVENNILSON, E., DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
Immunoelectrophoretic studies of cerebrospinal fluid. Investigations in patients with tumor in the central nervous system.
Neurology 11, 989-995 (1961).
794. SWAHN, B.:
A method for localisation and determination for serum lipids after electrophoretical separation on filter paper.
Scand.J.clin.Lab.Invest.4, 98-103 (1952).
795. SWAHN, B., BRÖNNERSTAM, R. and DENCKER, S.J.:
The origin of the lipoproteins in the cerebrospinal fluid.
Neurology 11, 437-440 (1961).
796. TANAKA, Z.:
Electrophoretic study of cerebrospinal fluid protein components.
I. Survey in normal liquor.
Tohoku J.exp.Med.63, 245-250 (1956).
797. TANAKA, Z.:
Electrophoretic study of cerebrospinal fluid protein components.
II. Survey in abnormal spinal fluid.
Tohoku J.exp.Med.64, 189-197 (1956).
798. TEPE, H.J. und LASS, A.:
Beitrag zur Methodik der Papierelektrophorese von Liquor cerebrospinalis.
Zbl.Neurol.Psychiat.122, 17 (1953).
799. THOMPSON, W.O., THOMPSON, P.K., SILVEUS, E. and DAILEY, M.E.:
The protein content of the cerebrospinal fluid in myxedema.
J.clin.Invest.6, 251 (1928).

800. THOMPSON, W.O., THOMPSON, P.K., SILVEUS, E. and DAILEY, M.E.:
The cerebrospinal fluid in myxedema.
Arch.int.Med. 44, 368 (1929).
801. TISELIUS, A.:
Med.Diss., Uppsala 1930.
802. TISELIUS, A.:
Trans.Faraday Soc. 33, 524 (1937).
803. TISELIUS, A. and KABAT, E.A.:
J.exp.Med. 69, 119 (1939).
804. TONINI, G., DE RISIO, C. e INESI, G.:
Sul criterio di normalità del protitogramma liquorale umano (ricerche elettroforetiche su carta).
Boll.Soc.ital.Biol.sper. 32, 1278-1280 (1956).
805. TONINI, G. e DE RISIO, C.:
Contributo delle ricerche elettroforetiche allo studio del meccanismo di produzione del liquido cerebrospinale.
Gior.psichiat. 85, 727-733 (1957).
806. TONINI, G., INESI, G. and DE RISIO, C.:
Electrophoretic study of the protein cerebrospinal fluid before and after insulin shock.
Boll.Soc.ital.Biol.sper. 32, 217-220 (1956).
807. TONINI, G., INESI, G. e DE RISIO, C.:
Considerazioni tecniche e metodologiche in campo di elettroforesi delle proteine liquorali.
Giorn.Psichiat.Neuropat. 85, 1-6 (1957).
808. TONINI, G., INESI, G. e DE RISIO, C.:
Comportamento delle proteine liquorali nel corso delle principali terapie di shock (studio con elettroforesi su carta).
Arch.ital.Sci.farmacol. 7, 98-107 (1957).
809. TONINI, G., MISEERE, G., ALVISI, C. e CIPRIANI, A.:
La composizione proteica del liquor centricolare.
Boll.Soc.ital.Biol.sper. 33, 1400-1401 (1957).
810. TOURTELLOTTE, W.W., PARKER, J.A. and HAERER, A.F.:
Subfractionation of multiple sclerosis gamma-globulin.
Z.Immunforsch. 126, 85-103 (1964).

811. TREFF, W.M. und HEMPEL, K.-J.:
Die Zelldichte bei Schizophrenen und klinisch Gesunden. Eine qualitativ-morphologische Untersuchung im Thalamus bei Menschen.
J.Hirnforsch.4, 312-369 (1958).
812. TRINCAO, M., PALHA, F. and GASPAR, E.:
The proteinogram of the cerebrospinal fluid.
J.Soc.Ciênc.méd.Lisboa 125, 494-504 (1961).
813. TURBA, F. und ENENKEL, H.J.:
Elektrophorese von Proteinen in Filterpapier.
Naturwiss.37, 93 (1950).
814. TVETEN, L.:
Cerebrospinal fluid proteins in obstructive lesions of the central nervous system.
Acta neurol.Scand.41, 80-91 (1965).
815. URSING, B.:
Clinical and immunoelectrophoretic studies on cerebrospinal fluid in virus meningoencephalitis and bacterial meningitis.
Acta med.Scand., Suppl.429, 1-99.
816. URSING, B., DENCKER, S.J. and SWAHN, B.:
Proteinpattern of cerebrospinal fluid in meningitis and meningoencephalitis.
Acta med.Scand.171, 715-722 (1962).
817. UZAWA, H.:
Globulin reaction and electrophoretic analysis of cerebrospinal fluid.
Sogo Igaku 13, 918-921 (1956).
818. UZMAN, L.L. and BERING, E.A. jr.:
The chemical nature of fractions X and X₁ of human cerebrospinal fluid.
Arch.Biochem.Biophys.60, 257-259 (1956).
819. UZUNOV, G., BOZHINOV, S., GEORGIEV, I.V. and CHANKOV, I.V.:
Electrophoretic studies of the protein fractions in the cerebral fluid and blood serum in cases of hyperkinetic subacute progressive encephalitis.
Inst.klin.i. Obshchestvena Med.Bulgov.Akad.Nauk.65-75 (1960).

820. UZUNOV, G., BOZHINOV, S. and GEORGIEV, I.V.:
Anatomical, clinical and electrophoretic data of the protein fraction in the cerebrospinal fluid and the blood serum of progressive hyperkinetic subacute encephalitis in Bulgaria.
Acad.rep.populare Ńmine Neurol. "I.P.PAVLOV",
Studii cercetări neurol.5, 481-487 (1960).
821. VAN DER HELM, H.J.:
Determination of the proteins of the cerebrospinal fluid by means of microelectrophoresis in agar gel.
J.Nerv.Ment.Dis.131, 443-446 (1961).
822. VAN DER HELM, H.J., ZONDAG, H.A. and KLEIN, F.:
On the source of leactic dehydrogenase in cerebrospinal fluid.
Clin.chim.Acta 8, 193 (1963).
823. VAZQUEZ DE NEGROTTTO, O., CASTELLA, C., BALEA, E. and PUPPO, A.:
Comparative study of the proteins of serum and spinal fluid of normal persons and of those with a nervous disorder by electrophoresis.
Anales.fac.quim.y farm.4, 225-244 (1955).
824. VASQUEZ DE NEGROTTTO, O., CASTELLA, C., BALEA, E. and PUPPO, A.:
Estudio comparativo de las proteinas de la sangre y del liquido céfalloarraquido en las sindromes parkinsonianos. Methodo micro-elettroforetico.
An.Inst.Neurol.11, 109-117 (1955/56).
825. VASQUEZ DE NEGROTTTO, O., CASTELLA, C., BALEA, E. and PUPPO, A.:
Comparative study of proteins in cerebrospinal fluid and blood serum in tuberculous meningitis; electrophoretic technic.
Ann.Fac.med.Montevideo 42, 40-57 (1957).
826. VILLANUEVA, EDO A.:
Our experience in the electropherogramm of the cerebrospinal fluid.
Rev.clin.exp.84, 312-316 (1962).
827. VOLK, B.W., SAIFER, A., RABINER, A.M. and ORESKES, J.:
"Protein Profile" in multiple sclerosis.
Arch.Neurol.Psychiat.73, 66-75 (1955).

828. VOLK, B.W., SAIFER, A. and RABINER, A.M.:
Protein fractions in serum and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis.
Ann.New York Acad.Sci.58, 602-612 (1954).
829. VOLK, B.W., SAIFER, A., RABINER, A.M. and HINTERBUCHNER, L.P.:
The "protein-profile" in disorders of the central nervous system. A statistical comparison with multiple sclerosis.
Arch.Neurol.Psychiat.75, 472-487 (1956).
830. VOSS, G.:
Über die Liquorcytologie des frühesten Stadiums der multiplen Sklerose.
Nervenarzt 12, 470-471 (1939).
831. VYMAZAL, J.:
Paper electrophoresis of cerebrospinal fluid proteins.
Casop.Lék.čes.95, 745-751 (1956).
832. VYMAZAL, J.:
Investigation of protein fraction of the spinal fluid and the blood serum in neurological diseases.
Vop.med.Khim.6, 81-88 (1960).
833. VYMAZAL, J.:
Experiences with the zinc sulphate reaction in the cerebrospinal fluid.
Csl.Neurol.26, 394-398 (1963).
834. VYMAZAL, J. and HANZAL, J.F.:
Changes in the protein fraction in inflammatory diseases of the nervous system.
Csl.Neurol.20, 293-306 (1957).
835. VYMAZAL, J., HANZAL, F., HOVORKOVA, B. and MATOURSKOVE, A.:
Changes in the protein fraction in inflammatory diseases of the nervous system.
Csl.Neurol.20, 293-306 (1957).
836. VYMAZAL, J. and HOVORKOVA, B.:
Colloidal gold-reaction.
Csl.Neurol.19, 207-213 (1956).
837. VYMAZAL, J. and POLACEZ, L.:
The significance of protein electrophoresis in the blood serum and in the cerebrospinal fluid in disseminated sclerosis.
Csl.Neurol.21, 32-42 (1958).

838. VYMAZAL, J. and VOJTECHOVSKÝ:
Peculiarities in the composition of cerebrospinal fluid and serum proteins in GPI.
Csl. Psychiat, 53, 177-188 (1957).
839. WAGENHOFER, E. und ZUCHA, J.:
Die Papierelektrophorese der Cerebrospinalflüssigkeit.
Bratislav. Lekarske Listy 34, 713-727 (1954).
840. WALKERS, B.S., TELLES, N.C. and PASTORE, E.J.:
Paper chromatography of the amino acids of cerebrospinal fluid.
Ann. Amer. Acad. Sci. 58, 595 (1954).
841. WALKERS, B.S., TELLES, N.C. and PASTORE, E.J.:
Amino acids of the cerebrospinal fluid.
A.M.A. Arch. Neurol. 73, 149-157 (1955).
842. WALLENIUS, G.:
Electrophoretic patterns of cerebrospinal fluid and serum compared in normal and pathological conditions.
Acta Soc. Med. Ups. 57, 138-146 (1952).
843. WALTER, F.K.:
Die Blutliquorschanke.
Thieme, Leipzig 1929.
844. WALTER, F.K.:
Die allgemeinen Grundlagen des Stoffaustausches zwischen Zentralnervensystem und dem übrigen Körper.
Arch. Psychiat. 101, 195-230 (1933).
845. WEICHBRODT, R.:
Eine einfache Liquorreaktion.
Mschr. Psychiat. 40, 349-354 (1916).
846. WEIGELDT, W.:
Studien zur Physiologie und Pathologie des Liquor cerebrospinalis.
Fischer, Jena 1923.
847. WEISE, H.:
Kritische Vergleiche zwischen Kammerwasser und Liquor cerebrospinalis.
Docum Ophth. 11, 311-334 (1957).
848. WEISE, H.:
Liquor cerebrospinalis;
in BODECHTEL, G. Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.
Thieme, Stuttgart 1963, S. 1047-1062.

849. WEISE, H. und SCHRADER, A.:
Auswertung von 300 Liquorbefunden bei der Multiplen Sklerose.
Z.klin.Med.145, 576-581 (1949).
850. WEISE, H.-J.:
Methodische und klinische Studien zur Elektrophorese der Liquorproteine.
Med.Habilschrift, Dresden 1957.
851. WEISE, H.-J.:
Zur Methodik und klinischen Bewertung der Liquoreiweisselektrophorese.
Z.ges.inn.Med.14, 167-174 (1959).
852. WEISE, H.-J.:
Vergleichende papierelektrophoretische Analysen der Liquor- und Serumeiweissfraktionen bei Dys- und Paraproteinämie und deren Auswirkung auf die Liquordiagnostik.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med.66, 889-891 (1960).
853. WEISE, H.-J.:
Das Liquoreiweissbild bei Dys- und Paraproteinämie.
Klin-Wschr.38, 1040-1046 (1960).
854. WENDER, M.:
Das Bluteiweissbild bei Krankheiten des Nervensystems.
Psychiat.Neurol.med.Psychol.11, 196-201 (1959).
855. WENDER, M., FILIPEK, H. and PATELSKI, J.:
Gamma-globulins in the cerebrospinal fluid in the course of tuberculous meningo-encephalitis.
Neurol.Neurochir.Psychiat.pol.7, Suppl.4, 537-538 (1956).
856. WENDER, M. and WENCLEWSKI, A.:
The value of the electrophoretic examination of the cerebrospinal fluid proteins in neurologic clinic.
Neurol.Neurochir.Psychiat.pol.13, 189-194 (1963).
857. WENDER, M. and ZNAMIEROWSKY, M.:
Neurol.Neurochir.Psychiat.8, 423 (1958).
858. WESSELMANN, A. und EWERBECK, H.:
Die Liquorelektrophorese und ihre klinische Bedeutung, dargestellt am Beispiel der tuberkulösen Meningitis.
Mschr.Kinderheilk.102, 188-191 (1954).

859. WIDAL, SICARD, J. et RAVAUT:
Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques processus meningées chroniques.
Gaz.Sci.méd.Bordeaux 7, 77 (1901).
860. WIELAND, Th. und FISCHER, E.:
Elektrophorese auf Filterpapier.
Naturwiss.35, 29-30 (1948),
861. WIEMER, R.J.:
An improved technique of agar-gel electrophoresis on microscope slides.
Clin.chim.Acta 4, 317-321 (1959).
862. WIEME, R.J.:
Studies on agar-gel electrophoresis.
Arscia Aitgaven, Brussels 1959.
863. WIEME, R.J. and RABAEYE, M.:
A technic of quantitative ultra-microelectrophoresis.
Naturwiss.5, 112-113 (1957).
864. WILD, H.:
Zerebrale Anfälle;
in BODECHTELS Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder; 2.Aufl.
Thieme, Stuttgart 1963, S.1017-1044.
865. WILD, H.:
Erkrankungen der Wirbelsäule und des Schädels;
in BODECHTELS Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder; 2.Aufl.
Thieme, Stuttgart 1963, S.883-937.
866. WILKE, G.:
Die granulomatöse Enzephalitis mit Bezug auf bekannte oder unbekannte Ätiologie.
Nervenarzt 27, 244-251 (1956).
867. WOLFF, H.:
Eosinophile Meningitis.
Nervenarzt 27, 225-226 (1956).
868. WOOLAM, D.H.M. and MILLEN, J.W.:
On the nature of the pia mater.
Brain 84, 514-520 (1961).

869. WRIGHT, N.L.:
Diagnosis of tuberculous meningitis.
J.Lab.clin.Med.52, 48-52 (1958).
870. WUHRMANN, F., WUNDERLY, Ch. und DE NICOLA, P.:
Über die Heterogenität der Gamma-Globuline im krankheitshalber
veränderten Blutserum.
Klin.Wschr.28, 667-672 (1950).
871. WUHRMANN, F. und WUNDERLY, Ch.:
Die Bluteiweisskörper des Menschen.
Schwabe, Basel 1957.
872. WUHRMANN, F. und MÄRKI, H.H.:
Dysproteinämien und Paraproteinämien. Grundlagen, Klinik und
Therapie.
Schwabe, Basel 1963.
873. WUNDERLY, Ch.:
Die Papierelektrophorese, Methoden und Ergebnisse.
Aargau, Frankfurt/M.
874. WUNDERLY, Ch., HÄSSIG, A. und LOTTENBACH, F.:
Die Differenzierung des Serumalbumins vom Albumin im Liquor,
Pleuraexsudat und der Ödemflüssigkeit.
Klin.Wschr.31, 49-53 (1953).
875. WUNDERLY, Ch. und PILLER, S.:
Die Färbung der im Blutserum enthaltenen Proteine, Lipide und
Kohlenhydrate nach Papierelektrophorese. Eine chemische Trias.
Klin-Wschr.32, 425-432 (1954).
876. WÜTHRICH, R., RIEDER, H.P. und MEYER, J.B.:
Über Geschlechtsdifferenzen in den Liquorbefunden bei Multiple-
Sklerose-Kranken.
Nervenarzt 34, 32-36 (1963).
877. VAN WYMEERSCH, H., LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. et KARCHER,
D.:
Examens par micro-électrophorèse sur papier des protéines du sérum
et du liquide céphalo-rachidien dans trois cas de leucoencéphalite
sclérosante subaigue.
Rev.neurol.96, 157-158 (1957).

878. VAN WYMEERSCH, H., LOWENTHAL, A., VAN SANDE, M. et KARCHER, D.:
Examens par microélectrophorèse sur papier des protéines du serum et du liquide céphalo-rachidien dans trois cas des leucoencéphalite sclérosante subaigue.
Presse méd. 65, 1457 (1957).
879. YAHR, M.D., GOLDENSOH, S.S. and KABAT, E.A.:
Further studies on the gamma-globulin content of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis and other neurological diseases.
Ann. New York Acad. Sci. 58, 613-624 (1954).
880. YAHR, M.D. and KABAT, E.A.:
Cerebrospinal fluid and serum gamma-globulin levels in multiple sclerosis: Changes induced by large doses of prednisone.
Trans. Amer. Neurol. Ass. 82, 115-119 (1957).
881. YORDANOV, B.J.:
The differential diagnosis of spinal fluids with protein-cellular dissociations by means of zonal electrophoresis in agar gel.
Savr. Med. 10, 74-83 (1959).
882. YOSHIKAWA, H., YOSHIHIRO, I. and SAKAKI, I.:
A rapid concentration method of cerebrospinal fluid by pressure dialysis.
Seibutsu Butsuri Kagaku 4, 43-45 (1957).
883. ZAPP, E.:
Der Nachweis der Tuberkelbazillen im Liquor cerebrospinalis mittels Elektrophorese.
Z. Kinderheilk. 75, 438-442 (1954).
884. ZEH, W.:
Progressive Paralyse. Verlauf- und Korrelationsstudien.
Thieme, Stuttgart 1964.
885. ZIEGLER, D.K. and ROSS, G.:
Cerebrospinal fluid gamma-globulin as a diagnostic test for multiple sclerosis.
Neurology 5, 573-579 (1955).
886. ZÜLCH, K.F.:
Die Hirngeschwülste.
Barth, Leipzig 1958.

Herrn Prof. Dr. E. Frick sage ich an dieser Stelle für die
Überlassung des Themas und für alle Hinweise und Rat-
schläge bei der Ausarbeitung meinen herzlichen Dank.

Lebenslauf

Am 19. April 1938 wurde ich, Peter Niethardt, als Sohn des Arztes Dr. Wilhelm Niethardt und seiner Ehefrau Charlotte, geborene Schmidt, in Berlin-Charlottenburg geboren.

Nach fünf Volksschuljahren in Malente/Holstein und nach sieben Jahren an dem humanistischen Gymnasium Katherineum zu Lübeck wurde mir am 27. Februar 1957 dort das Zeugnis der Reife zuerkannt.

Im Sommersemester 1957 war ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg im Breisgau, 1957/58 an der Freien Universität Berlin, 1958 an der Universität Hamburg und 1958/59 und 1959 wieder in Freiburg an der medizinischen und philosophischen Fakultät eingeschrieben.

Am 30. Juli 1959 legte ich in Freiburg die ärztliche Vorprüfung ab. Die ersten drei klinischen Semester studierte ich 1959/60 in Zürich (nur medizinische Fakultät), 1960 in Göttingen (Medizin und Philosophie) und 1960/61 in Wien als ordentlicher Hörer der medizinischen und ausserordentlicher Hörer der philosophischen Fakultät. Mit den drei klinischen Semestern in München 1961 bis 1962 beendete ich mein Studium der Medizin und bestand am 12. Dezember 1962 an der Maximilians-Universität in München das medizinische Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 5 Monate im Mütterheim vom Roten Kreuz in München, 6 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Nymphenburg, 4 Monate an der Universitäts-Nervenklinik und 9 Monate an der II. Medizinischen Klinik der Universität München.

Am 1. März 1965 wurde mir vom Bayerischen Staatsministerium des Inneren die Bestallung als Arzt erteilt. Seither bin ich an der neuropsychiatrischen Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München tätig.

